

Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts

BIOS von Spirotryprostatin A Analoga

Zur Erlangung des akademischen Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)
von der Fakultät Chemie
der Technischen Universität Dortmund
angenommene

Dissertation

von
Diplom-Chemikerin Hannah Schuster
aus Hannover

Dekan: Prof. Dr. Heinz Rehage
1. Gutachter: Prof. Dr. Herbert Waldmann
2. Gutachter: Prof. Dr. Frank Schulz

Die vorliegende Arbeit entstand von Februar 2008 bis September 2011 unter der Anleitung von Prof. Dr. Herbert Waldmann an der Fakultät Chemie der Technischen Universität Dortmund und dem Max-Planck-Institut für Molekulare Physiologie Dortmund.

Teile dieser Arbeit wurden in folgenden Beiträgen veröffentlicht:

Synthesis of the B-*seco* Limonoid Scaffold

H. Schuster, R. Martinez, H. Bruss, A. P. Antonchick, M. Kaiser, M. Schürmann, H. Waldmann *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6545-6547; Titelbild der Ausgabe: *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 6481.

Enantioselective Synthesis of the Spirotryprostatin A Scaffold

A. P. Antonchick, H. Schuster, H. Bruss, M. Schürmann, H. Preut, H. Waldmann *Tetrahedron*, *im Druck*; doi:10.1016/j.tet.2011.04.056.

eingereicht am: 15.09.2011

Tag der mündlichen Prüfung: 14.10.2011

*Für meine Familie
und Stefan.*

*„Die Neugier steht immer an erster Stelle eines Problems,
das gelöst werden will.“*

Galileo Galilei

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Naturstoffe	1
1.2	BIOS	4

Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts

2	Prieurianin	9
2.1	Isolierung und Strukturaufklärung	9
2.2	Limonoide	9
2.3	Biologische Aktivität	16
3	Aufgabenstellung	21
4	Synthetische Arbeiten	23
4.1	Retrosynthese I	23
4.2	Modellstudien I	26
4.3	Retrosynthese II	40
4.4	Modellstudien II	42
4.5	Synthese des Ostfragments	57
4.6	Synthese des Westfragments	72
4.7	Synthese des B- <i>seco</i> Limonoid Grundgerüsts	76
5	Zusammenfassung und Ausblick	91
5.1	Zusammenfassung	91
5.2	Ausblick	95

BIOS von Spirotryprostatin A Analoga

6	Einleitung	100
6.1	Biologische Aktivität von Spirotryprostatin A und weiteren Pyrrolidinyl-Spirooxindolen	100
6.2	Bisherige Synthesen von Pyrrolidinyl-Spirooxindolen	101
7	Aufgabenstellung	106

8 Synthetische Arbeiten	107
8.1 Retrosynthese	107
8.2 BIOS von Spirotryprostatin A Analoga	108
9 Zusammenfassung und Ausblick	112
10 Experimenteller Teil	114
10.1 Allgemeine Hinweise	114
10.2 Darstellung der Verbindungen.....	117
10.3 Kristallographische Daten der Verbindung 188.....	222
11 Literatur	231
12 Anhang	241
12.1 Abkürzungsverzeichnis	241

1 Einleitung

1.1 Naturstoffe

Schon seit langem dient die Natur als Quelle medizinischer Wirkstoffe.^[1] Insbesondere Pflanzenextrakte wurden schon in vorgeschichtlichen Zeiten in der traditionellen Medizin in Ländern wie China, Indien und vielen anderen Kulturen eingesetzt, um verschiedenste Krankheiten zu heilen. Auch in heutiger Zeit sind Naturstoffe immer noch die wichtigsten Quellen neuer Leitstrukturen für die Entwicklung von Medikamenten.^[2] Etwa die Hälfte aller Krebstherapeutika sind zum Beispiel Naturstoffe oder wurden von ihnen abgeleitet.

Pflanzen sind seit jeher wichtige Quellen medizinischer Wirkstoffe.^[1] Die Pflanze *Artemisia annua* (Quinhaosu) wird beispielsweise in der traditionellen chinesischen Medizin zur Behandlung von Fieber eingesetzt und ist Produzent des Antimalaria-Wirkstoffs Artemisinin (1) (Abbildung 1). Aus Pflanzen gewonnene Wirkstoffe gegen Krebs sind zum Beispiel die Vinca-Alkaloide Vinblastin (2) (Velbe[®]) und Vincristin (3) sowie Paclitaxel (4) (Taxol[®]).

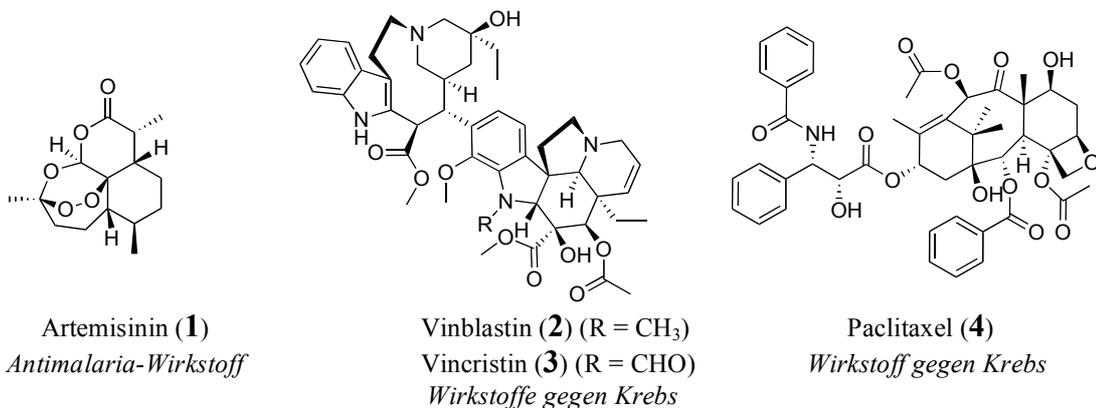


Abbildung 1 Beispiele von Naturstoffen, die aus Pflanzen isoliert wurden und ihre biologische Aktivität.

Mikroorganismen sind weitere wichtige Quellen diverser biologisch aktiver Substanzen.^[1] Neben antibakteriellen Substanzen wurden unter anderem immunsuppressive, Cholesterin-senkende und Antitumor-Wirkstoffe aus Mikroorganismen erhalten (Abbildung 2).

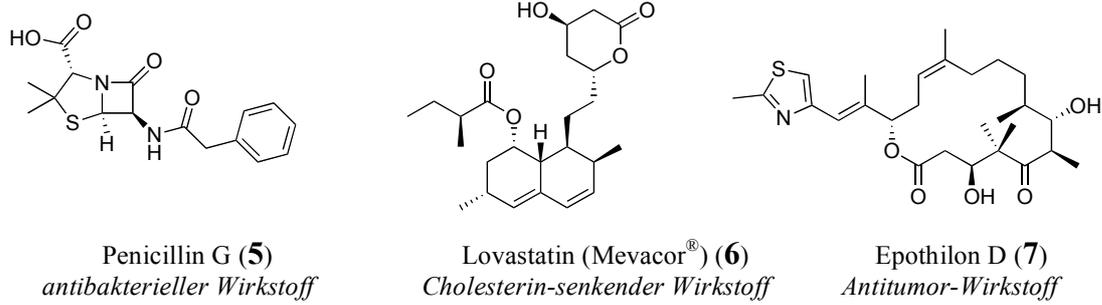


Abbildung 2 Beispiele von Naturstoffen, die aus Mikroorganismen isoliert wurden und ihre biologische Aktivität.

Seit der Entwicklung verlässlicher Tauchtechniken vor etwa 40 Jahren werden auch die Ozeane als Quelle neuer bioaktiver Substanzen zunehmend erforscht.^[1] Mit bereits 13 Naturstoffen oder Naturstoffderivaten in der klinischen Entwicklung und vier zugelassenen Medikamenten ist der marine Lebensraum eine vielversprechende Quelle neuer Wirkstoffe.^[3] Das 2004 zugelassene Schmerzmittel Ziconotid (**8**) (Prialt[®]) ist das synthetische Äquivalent eines marinen Peptids und wurde ursprünglich aus dem Gift einer fischfressenden Kegelschnecke (*Conus magnus*) isoliert (Abbildung 3). Trabectedin (**9**) (Yondelis[®], ET-743) wurde aus der Seescheide *Ecteinascidia turbinata* gewonnen und ist seit 2007 das erste marine Antikrebs-Mittel, das in Europa gegen Weichteilsarkome und Eierstockkrebs zugelassen wurde. Bryostatin 1 (**10**) konnte aus dem Bryozoon *Bugula neritina* isoliert werden und befindet sich momentan in der klinischen Entwicklung.

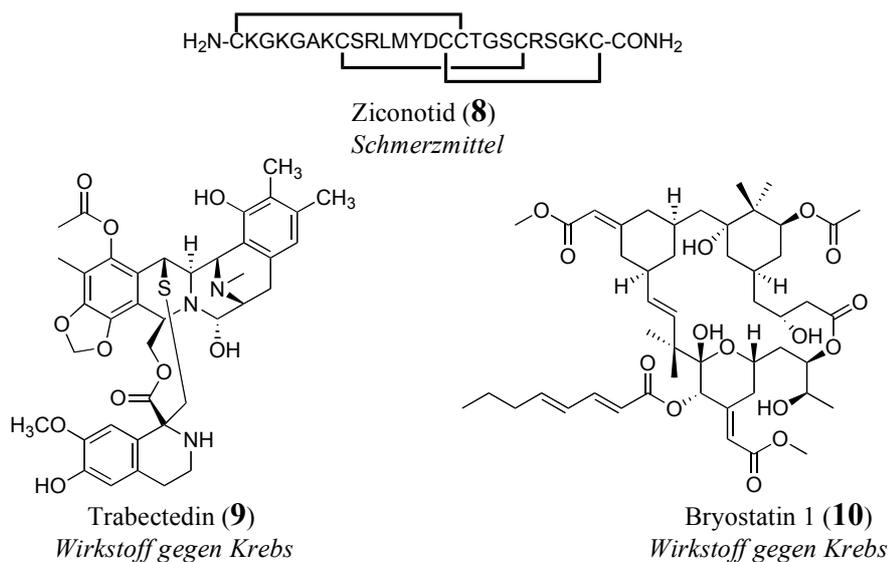


Abbildung 3 Beispiele von marinen Naturstoffen und ihre biologische Aktivität.

Die Biodiversität bleibt eine unerschöpfliche Quelle für neue Leitstrukturen, denn (1) bisher wurden nur etwa 5-15% der Pflanzen systematisch nach neuen biologisch aktiven Verbindungen untersucht; (2) weniger als 1% der Bakterien- und 5% der Pilz-Arten sind bekannt; und (3) der marine Lebensraum ist als Quelle neuer Naturstoffe noch relativ unerforscht, obwohl Ozeane 70% der Erdoberfläche ausmachen.^[1] Besonders in der nahezu unerforschten Tiefsee ist aufgrund der reichen Artenvielfalt und der extremen Lebensbedingungen zu erwarten, dass strukturell einzigartige Moleküle isoliert werden können.^[4]

Die Sekundärmetabolite mit ihren teilweise sehr komplexen Strukturen wurden im Laufe der Evolution zur chemischen Abwehr von Fress- und Revierfeinden entwickelt und sichern damit das Überleben des produzierenden Organismus. Nach der Definition von EVANS^[5] sind Naturstoffe privilegierte Strukturen, da sie mit vielen verschiedenen Proteinen interagieren, denn sie werden von unterschiedlichen Proteinen synthetisiert oder modifiziert, damit auch gebunden und interagieren mit anderen, um ihre biologische Funktion auszuüben.^[6, 7] Oft spiegeln die verschiedenen biologischen Aktivitäten eines Naturstoffs, wie beispielsweise Geschmack und Toxizität, die Wechselwirkung mit unterschiedlichen Proteinen wider.

Naturstoffe mit gleichem Grundgerüst weisen oft ein wohldefiniertes Spektrum biologischer Aktivitäten auf, dabei sind die Grundgerüste praktisch mit einer Strukturinformation versehen, die mit hoher Wahrscheinlichkeit von Proteinen erkannt wird.^[6] Selektivität wird dabei durch die Substituenten am Grundgerüst und die Stereochemie gewährleistet. Ein Naturstoff-Grundgerüst ist aus *chemischer* Sicht privilegiert, da es oft den nötigen Kompromiss aus Flexibilität und Rigidität aufweist und zugleich die funktionellen Gruppen in einer günstigen Anordnung präsentiert.^[7] Zudem ist es aus *biologischer* Sicht privilegiert, da die auf dem Grundgerüst basierenden Moleküle von Naturstoffen abgeleitet sind und damit mit hoher Wahrscheinlichkeit an verschiedene Proteindomänen binden. Mit über 10^{60} möglichen Molekülen im chemischen Deskriptorraum kleiner organischer Moleküle ist die Anzahl potentieller Wirkstoffe praktisch grenzenlos, allerdings ist in dem chemischen Raum nur eine kleine Fraktion biologisch relevant.^[8] Entsprechend wurde in den letzten 25 Jahren nur eine *de novo* Verbindung aus einer kombinatorischen Substanzbibliothek als Medikament zugelassen.^[2] Da das „zufällige Synthetisieren“ in der klassischen kombinatorischen Chemie trotz ihrer enormen Leistungsfähigkeit in biologischen Screenings keine zufrieden stellenden Ergebnisse lieferte, werden heute zunehmend kleinere, fokussierte Bibliotheken (100 bis 3000 Verbindungen) synthetisiert, deren Grundgerüste auf Naturstoffen basieren.

1.2 BIOS

In der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) von Substanzbibliotheken dienen Naturstoffe und biologisch aktive Verbindungen nicht-natürlicher Herkunft, wie beispielsweise Pharmaka, als prävalidierte Startpunkte. Die Gerüststruktur einer gewählten biologisch aktiven Verbindung dient dabei als Grundstruktur für den Aufbau einer Substanzbibliothek.^[6, 9]

Biologisch relevante Kernstrukturen von Naturstoffen sind im so genannten SCONP-Baum (Abbildung 4; SCONP: „Structural Classification Of Natural Products“) dargestellt.^[10] Mit Hilfe einer cheminformatischen Analyse konnten Naturstoff-Grundgerüste hierarchisch klassifiziert werden. Da die meisten Wirkstoffe aus Ringsystemen aufgebaut sind, lag der Fokus der cheminformatischen Analyse auf cyclischen Molekülen. Nach definierten Regeln wurden die größeren „Kind“-Gerüststrukturen stufenweise in kleinere „Eltern“-Gerüststrukturen zerlegt, so dass die verschiedenen Hierarchie-Ebenen, sortiert nach Ringanzahl, im SCONP-Baum wohldefinierte Unterstrukturen der ursprünglichen Naturstoffe darstellen. Im Baumdiagramm sind die resultierenden Eltern-Kind-Beziehungen und die Korrelation zwischen den verschiedenen Kernstruktur-Klassen visualisiert.

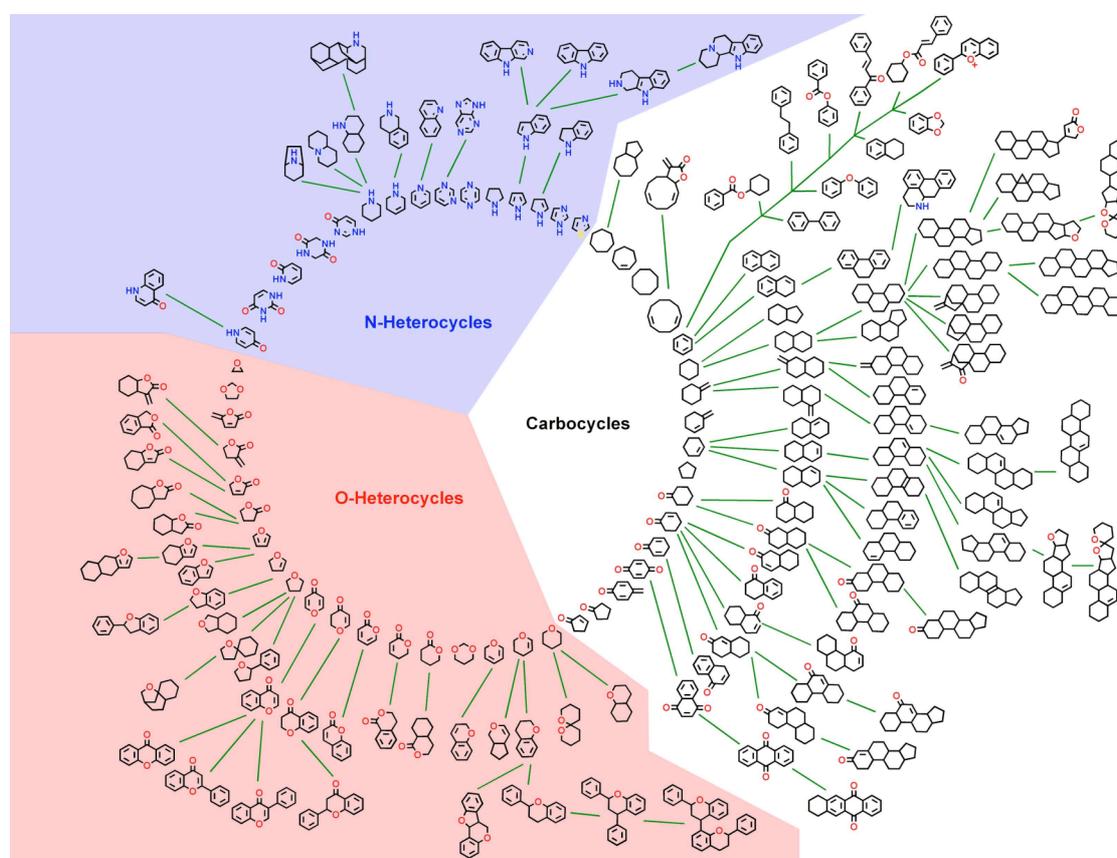


Abbildung 4^[10] Der SCONP-Baum. Anmerkung: nur Strukturgerüste, die mindestens 300 (0.2%) der analysierten Naturstoff-Strukturen aus dem „Dictionary of Natural Products“ repräsentieren, sind dargestellt.

Mehr als die Hälfte der Grundgerüste im SCONP-Baum bestehen aus zwei bis vier Ringen.^[10] Das berechnete Volumen eines Grundgerüsts mit zwei bis vier Ringen variiert zwischen 150 und 500 Å³, während das Volumen von Protein-Bindungstaschen gemäß einer statistischen Berechnung von 18 000 Proteinen zwischen 300 und 800 Å³ variiert.^[11] Dementsprechend haben Grundgerüste mit zwei bis vier Ringen die richtige Größe, um nach geeigneten Substitutionen in die Protein-Bindungstaschen zu passen. Auch eine Analyse von ca. 30 000 Medikamenten des World Drug Index (WDI) zeigte, dass diese Moleküle ein ähnliches Volumen aufweisen, wie die Grundgerüste mit zwei bis vier Ringen.

Substanzbibliotheken mit prävalidiertem Naturstoff-Grundgerüst liefern im Allgemeinen, im Gegensatz zur klassischen kombinatorischen Chemie, Protein-Modulatoren mit höherer Trefferquote (0.1-1.5%) bei geringerer Substanzbibliothek-Größe (ca. 200-500 Verbindungen).^[6] Da Strukturdetails innerhalb einer Gruppe eng verwandter Proteindomänen variieren, ist durch Modifizierung der Substitution und Stereochemie des Grundgerüsts die Entwicklung selektiver Inhibitoren möglich.^[7] Um Zugang zu diversen Substanzbibliotheken zu erhalten, ist demnach die Entwicklung effizienter Synthesemethoden notwendig, damit Multistufensynthesen oder Eintopf- und Dominoreaktionen mit hoher Chemo-, Regio- und Stereoselektivität verlaufen.

Gemäß des BIOS-Konzepts muss eine gegebene biologisch aktive Verbindung nicht im Detail aufgebaut werden, lediglich das zugrunde liegende Gerüst muss erhalten bleiben, wobei die für die biologische Aktivität benötigte Substitution und Stereochemie in Struktur-Aktivitäts-Beziehungen evaluiert werden können.

Das BIOS-Konzept konnte bereits in mehreren Studien validiert werden.^[6, 9] Ein Beispiel ist in Abbildung 5 dargestellt.

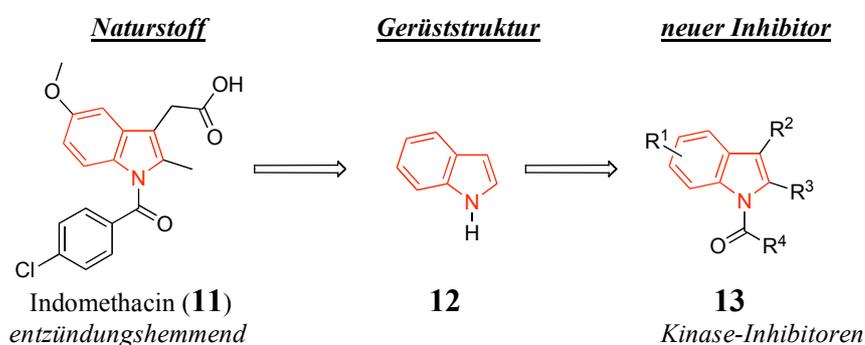


Abbildung 5 BIOS einer Indomethacin-inspirierten Verbindungsbibliothek.^[6] Eine SCONP-Analyse des prävalidierten Naturstoffs generiert die rot markierte Gerüststruktur (**12**). Eine fokussierte Synthese einer Verbindungsbibliothek basierend auf diesem Grundgerüst lieferte potente Kinase-Inhibitoren (**13**).

Ähnlich wie die bei der Strukturklassifizierung von Naturstoffen im SCONP-Ansatz, können auch Proteinstrukturen analysiert werden, da sich im Laufe der Evolution nur verhältnismäßig wenig Aminosäuren-Sequenzen und Faltungen durchsetzten.^[6, 12] Durch das Clustern von Proteinen mit ähnlicher Struktur (PSSC: „Protein Structure Similarity Clustering“), können potentielle Protein-Bindungspartner von Liganden mit gleicher Gerüststruktur identifiziert werden. Dieses Konzept basiert darauf, dass die hochaffine Bindung zwischen Protein und Ligand auf einer komplementären Wechselwirkung beruht. Dabei sollten Bindungstaschen mit ähnlichen Substrukturen, Liganden mit gleicher Gerüststruktur binden, wobei ein Ligand wahrscheinlich nicht an alle Proteine mit ähnlicher Unterstruktur bindet, da es zu ungünstigen Wechselwirkungen zwischen Substituenten des Liganden und individuellen Aminosäure-Seitenketten der Proteine kommen kann. Eine Verbindungsbibliothek, die auf einem prävalidierten Grundgerüst basiert und genügend Diversität aufweist, sollte jedoch mit hoher Wahrscheinlichkeit an verschiedene Proteine mit ähnlicher Unterstruktur binden. Unter Anwendung des PSSC-Konzepts konnten bereits einige neue Inhibitoren medizinisch relevanter Proteine entwickelt werden.^[13]

Das „Brachiation“-Konzept ist eine Erweiterung des BIOS-Konzepts.^[6, 9] Durch das „Hangeln“ im SCONP-Baum von größeren zu kleineren Gerüststrukturen kann eine Strukturvereinfachung erzielt werden, wobei die biologische Aktivität der ursprünglichen Verbindung erhalten bleibt. Das „Brachiation“-Konzept konnte beispielsweise anhand von vereinfachten Analoga des Alkaloids Yohimbin (**14**) validiert werden (Abbildung 6).^[14]

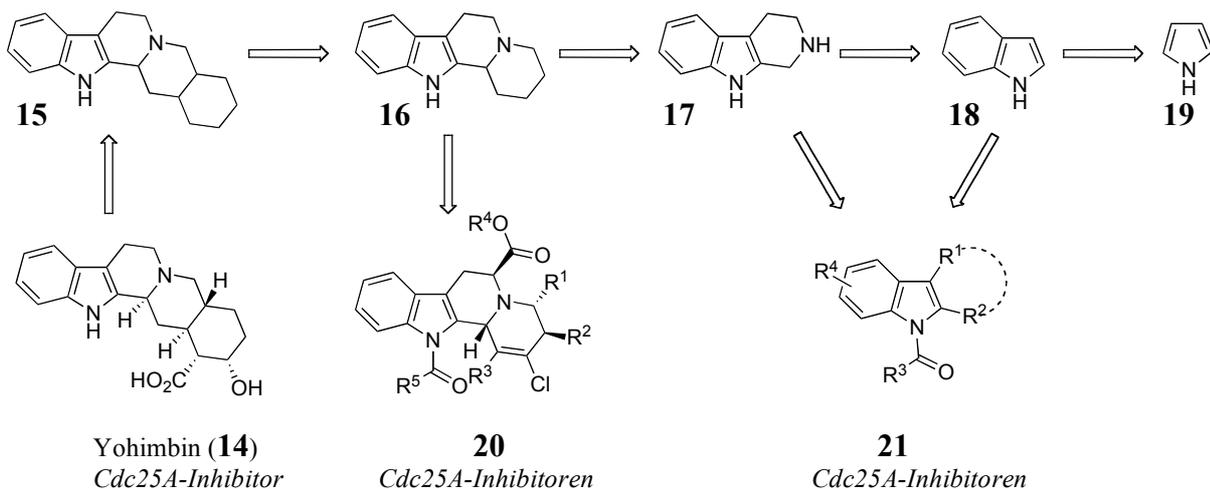


Abbildung 6^[6] Das „Brachiation“-Konzept am Beispiel des Yohimbin-Astes des SCONP-Baumes.

Der SCONP-Baum umfasst nur von Naturstoffen abgeleitete Gerüststrukturen. Wie einleitend beschrieben, können aber auch Verbindungen nicht-natürlicher Herkunft als prävalidierte Startpunkte (z.B. Pharmaka) einer Biologie-orientierten Synthese dienen. In einem erweiterten Ansatz wurden dreizehn neue Regeln zum stufenweisen Abbau von komplexen Verbindungen natürlicher aber auch nicht-natürlicher Herkunft in weniger komplexe Gerüststrukturen angewendet.^[15] Für die einfache und übersichtliche Auswertung der erhaltenen Daten wurde das Programm „Scaffold Hunter“ entwickelt.^[16] Mit Hilfe des Programms können Baumdiagramme und Eltern-Gerüststrukturen erstellt und die entsprechenden biologischen Aktivitäten angezeigt werden. Das Programm generiert zudem virtuelle Gerüststrukturen (z. B. **24** in Abbildung 7). Diese repräsentieren zwar keine Moleküle, die im eingespeisten Datensatz vorkommen, sind aber zur Vervollständigung des Baumdiagramms notwendig. Verbindungen, die diese virtuellen Gerüststrukturen repräsentieren, können vergleichbare biologische Aktivitäten wie ihre Eltern- oder Kind-Gerüststrukturen aufweisen. Beispielsweise konnten mit Hilfe dieses Programms Grundgerüst-Bäume aus bekannten Pyruvat-Kinase (PK) Inhibitoren und Aktivatoren erstellt werden und durch biologische Evaluierung von Verbindungen, die auf einem virtuellen Grundgerüst basieren, konnten neue potente PK-Inhibitoren und -Aktivatoren identifiziert werden (Abbildung 7). Bemerkenswert ist, dass virtuelle Gerüststrukturen von Ästen mit Inhibitoren selektiv neue Inhibitoren und virtuelle Gerüststrukturen von Ästen mit Aktivatoren selektiv neue Aktivatoren lieferten.^[6, 16]

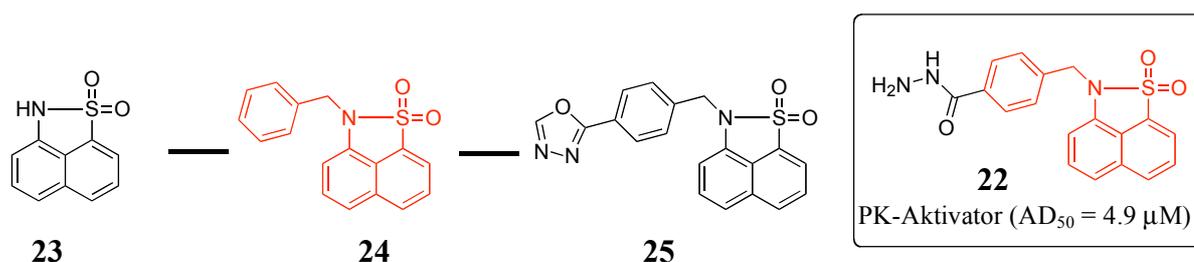


Abbildung 7 Baumdiagramm-Ast von PK-Aktivatoren.^[16] Die virtuelle Gerüststruktur ist in rot dargestellt. Verbindung **22** ist ein neuer PK-Aktivator.

**Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und
Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts**

2 Prieurianin

2.1 Isolierung und Strukturaufklärung

Prieurianin (**26**) wurde erstmals 1965 aus dem Strauch *Trichilia prieuriana* (Meliaceae) isoliert^[17] und gehört zur Klasse der Limonoid-Naturstoffe. Die Struktur des komplexen Tetranortriterpenoids konnte durch eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden (Abbildung 8).^[18]

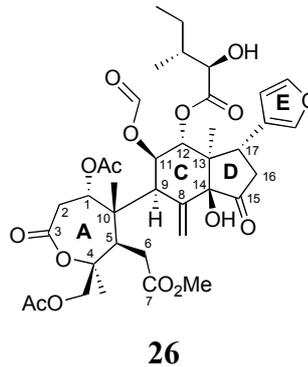


Abbildung 8 Struktur von Prieurianin (**26**).

2.2 Limonoide

Limonoide sind oxygenierte Triterpenoide, die aus verschiedenen Pflanzen der Familien Meliaceae, Rutaceae, Cneoraceae oder Simaroubaceae gewonnen wurden und auf ein 4,4,8-Trimethyl-17-furanylsteroid Grundgerüst **27** (Abbildung 9) zurückgeführt werden können.^[19]

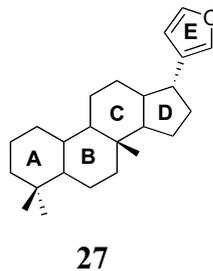


Abbildung 9 Struktur des 4,4,8-Trimethyl-17-furanylsteroid Grundgerüsts **27**.

Seit der Charakterisierung des ersten Limonoids, Limonin (**28**), im Jahr 1960, wurden mehrere hundert Naturstoffe dieser Klasse isoliert. Diese können in vier verschiedene Struktur-Unterkategorien eingeteilt werden: A) intakte Limonoide; B) abgebaute Limonoide; C) *seco*-Limonoiden und D) hochoxidativ veränderte Limonoide (Abbildung 10).^[20]

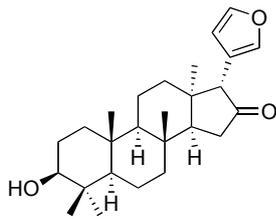
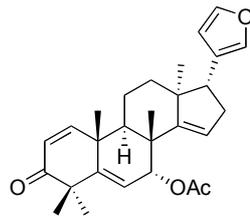
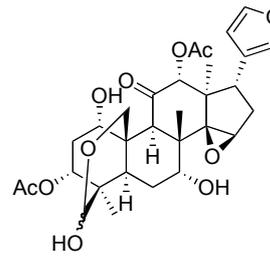
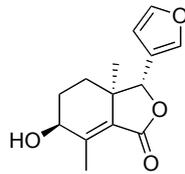
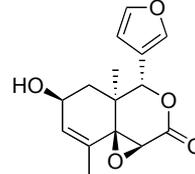
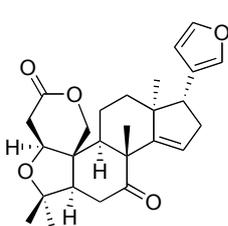
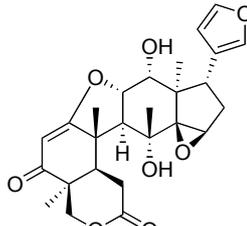
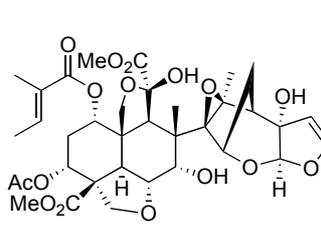
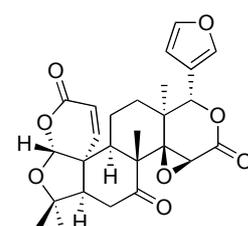
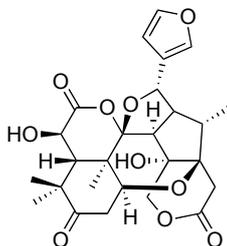
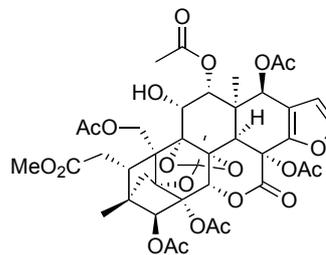
A. Intakte LimonoideProtolimonoid (**29**)Chisosiamensin (**30**)Toosendanin (**31**)**B. Abgebaute Limonoide**9β-Hydroxyfraxinellon (**32**)Dysodensiol A (**33**)**C. Seco Limonoide**A-*seco*:
Tecleanin (**34**)B-*seco*:
Toonaciliatin B (**35**)C-*seco*:
Azadirachtin (**36**)A,D-*seco*:
Jangomolid (**37**)**D. Hochoxidativ veränderte Limonoide**Trichilin B (**38**)Chuktabrin B (**39**)

Abbildung 10^[20] Repräsentative Beispiele für die vier Struktur-Unterkategorien (A-D) der Limonoid-Naturstofffamilie.

In „intakten Limonoiden“ weist das Grundgerüst **27** eine unveränderte Kohlenstoffverknüpfung auf, ist allerdings in den verschiedenen Naturstoffen in unterschiedlichem Maße oxidiert. „Abgebaute Limonoide“ sind in der Regel bicyclische γ - oder δ -Lactone und können von den „intakten Limonoiden“ abgeleitet werden. „*Seco*-Limonoiden“ sind modifizierte Triterpene, die durch oxidative Spaltung eines oder mehrerer der vier Ringe entstanden sind. Die Strukturen der Gruppe der „hochoxidativ veränderten Limonoide“ sind aufgrund von vielen Ring-Spaltungen und C-C-Umlagerungen des Steroid-Grundgerüsts sehr divers.

Entsprechend dieser Klassifizierung, gehört Prieurianin zu der Gruppe der *B-seco* Limonoide.

2.2.1 *B-seco* Limonoide

Bis heute sind über 100 *B-seco* Limonoide bekannt. Mitglieder dieser Naturstofffamilie weisen ein breites Spektrum interessanter biologischer Aktivitäten auf. Viele *B-seco* Limonoide haben eine fraß- und wachstumshemmende Wirkung auf Insekten und können damit im Pflanzenschutz als Insektizid eingesetzt werden^[21-23]. Darüber hinaus zeigen einige dieser Verbindungen Aktivität gegen Malaria^[24] oder Krebs^[25, 26].

B-seco Limonoide können in vier Untergruppen eingeteilt werden (Abbildung 11): A) Toonacilin-Gruppe; B) Prieurianin-Gruppe, in Naturstoffen dieser Gruppe ist der A-Ring oxidiert; C) Andirobin-Gruppe, in Naturstoffen dieser Gruppe ist der D-Ring oxidiert; und D) Methylivorensat-Gruppe, in Naturstoffen dieser Gruppe sind die A- und D-Ringe oxidiert.^[27]

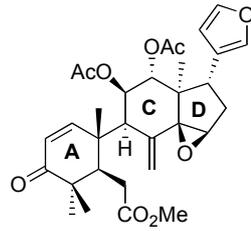
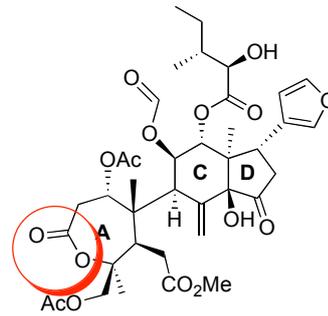
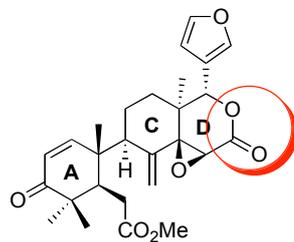
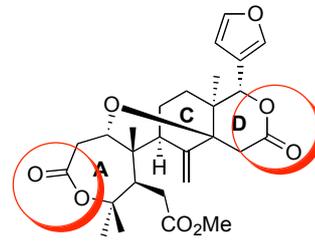
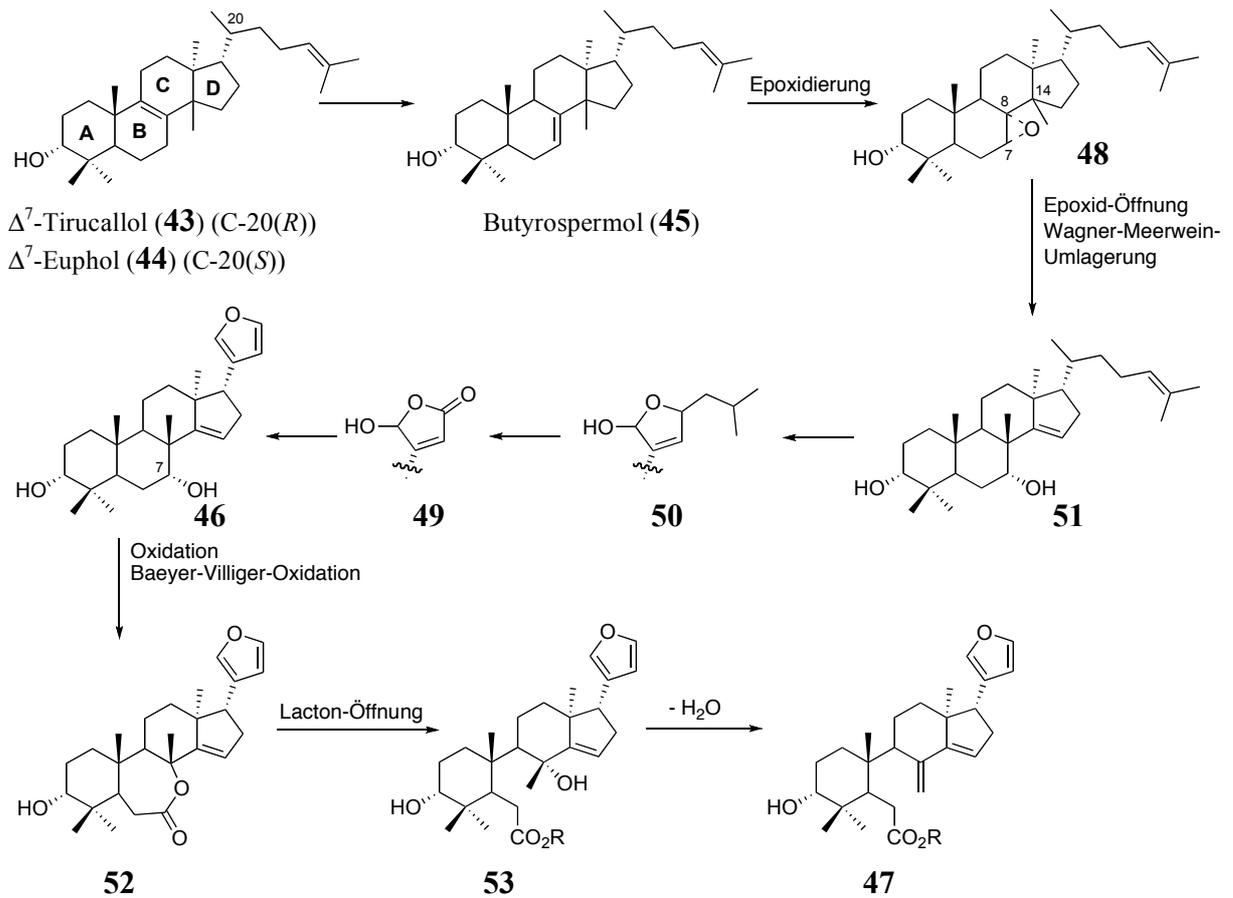
A. Toonacilin-GruppeB-,*sec*-o Limonoide**40****B. Prieurianin-Gruppe**A-,B-,*sec*-o Limonoide**26****C. Andirobin-Gruppe**B-,D-,*sec*-o Limonoide**41****D. Methylivorensat-Gruppe**A-,B-,D-,*sec*-o Limonoide**42**

Abbildung 11 Klassifizierung der B-,*sec*-o-Limonoide in vier Untergruppen. Exemplarisch sind die Strukturen der namensgebenden Vertreter Toonacilin (**40**), Prieurianin (**26**), Andirobin (**41**) und Methylivorensat (**42**) dargestellt.

2.2.1.1 Biosynthese

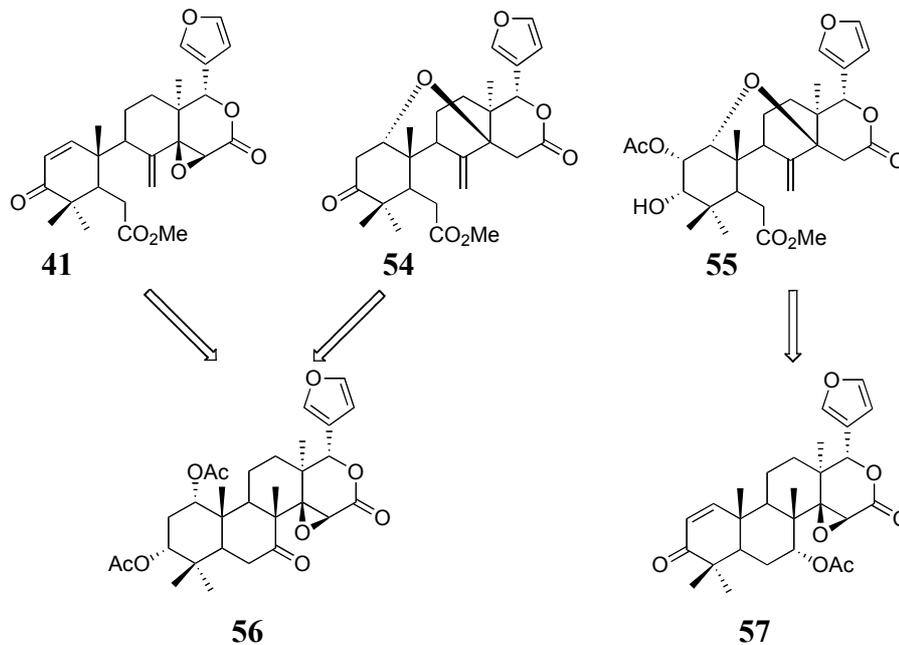
Der Biosynthese-Vorläufer von Limonoiden ist vermutlich Δ^7 -Tirucallol (**43**) (C₂₀(R)) oder Δ^7 -Euphol (**44**) (C₂₀(S)) (Schema 1).^[19, 27, 28] Nach Epoxidierung der Δ^7 -Doppelbindung in **45**, wird das Epoxid geöffnet und es kommt zu einer WAGNER-MEERWEIN-Umlagerung der C-14-Methylgruppe nach C-8, so dass die Hydroxygruppe an C-7 und die Doppelbindung an C-14/C-15 installiert werden. Nachfolgend cyclisiert die Seitenkette zum 17 β -Furanring. Das so erhaltene Limonoid-Grundgerüst **46** wird dann durch Oxidationen und C-C-Umlagerungen in die verschiedenen Limonoid-Naturstoffe überführt. In der Biosynthese von B-,*sec*-o Limonoiden wird die Hydroxygruppe an C-7 zum Keton oxidiert. Nach BAEYER-VILLIGER-Oxidation wird das erhaltene Lacton geöffnet und damit der B-Ring gespalten. Die *exo*-Methylen-Doppelbindung wird durch Dehydratisierung installiert, wodurch schließlich das Grundgerüst der B-,*sec*-o Limonoide **47** erhalten wird.



Schema 1 Biosynthese von *B-seco* Limonoiden ausgehend von Δ^7 -Tirucallol (**43**) bzw. Δ^7 -Euphol (**44**).

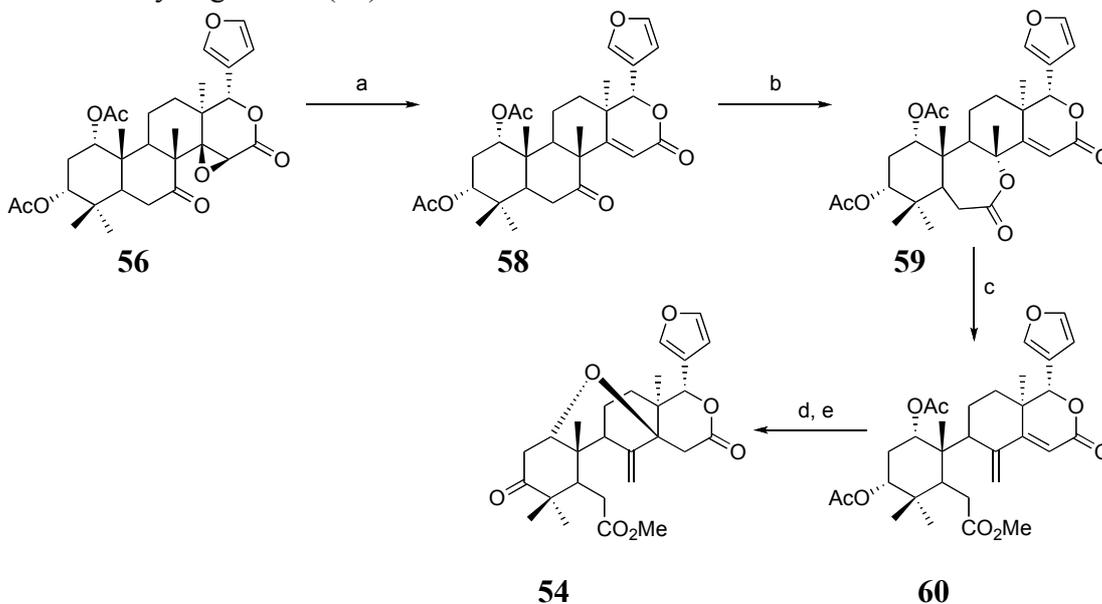
2.2.1.2 Bisherige Synthesen von *B-seco* Limonoiden

Bisher konnten drei *B-seco* Limonoide (Andirobin (**41**), Methylangolensat (**54**) und Methyl- 2α -acetoxy-3-deoxy- 3α -hydroxyangolensat (**55**)) semisynthetisch erhalten werden.^[29, 30] Dabei wurden **41** und **54** ausgehend von 7-Deacetoxy-7-oxokhivorin (**56**)^[29] und *B-seco* Limonoid **55** ausgehend von Gedunin (**57**)^[30] dargestellt (Schema 2).



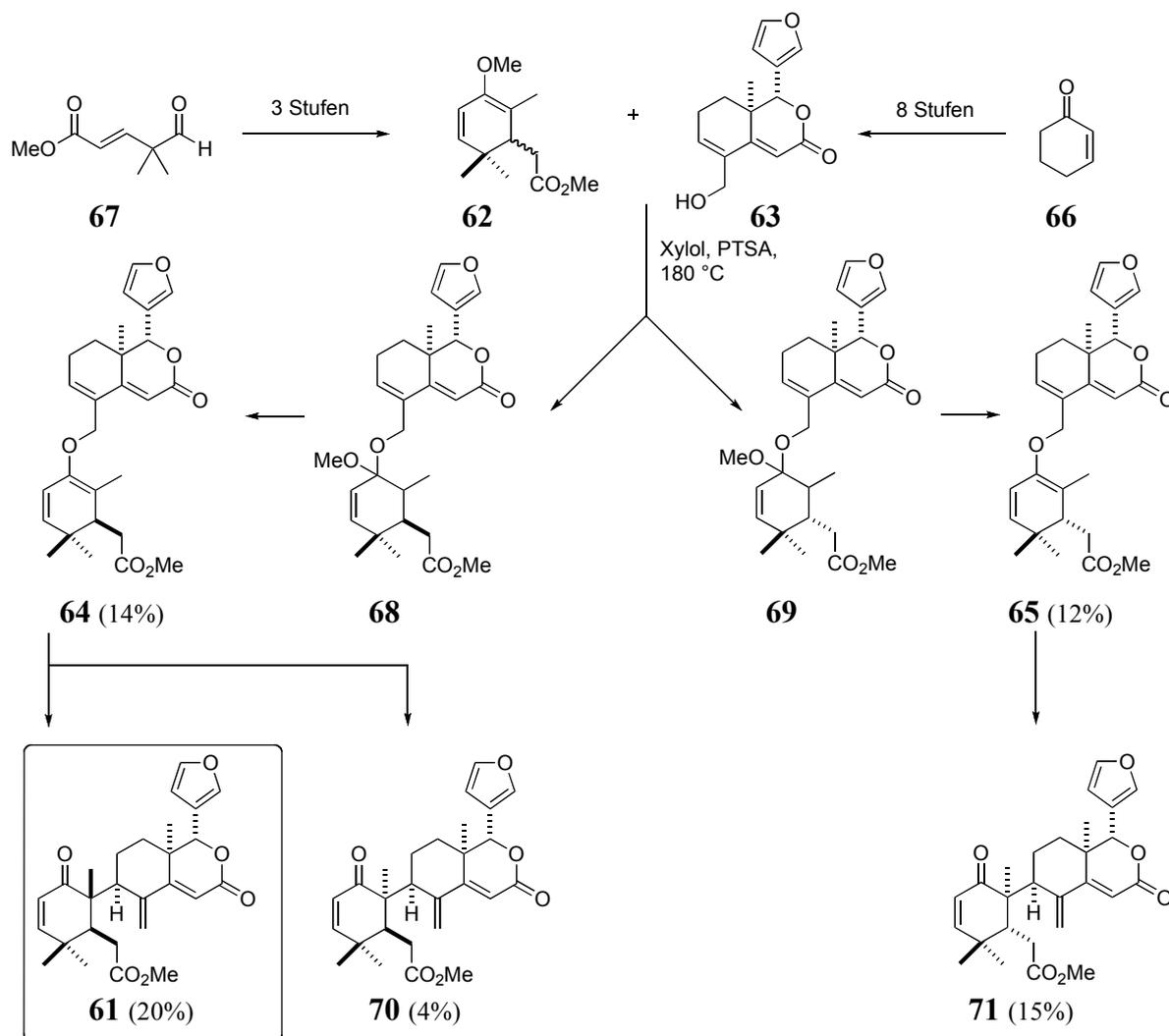
Schema 2 Semisynthese von Andirobin (**41**), Methylangolensat (**54**) und Methyl-2 α -Acetoxy-3-deoxy-3 α -hydroxyangolensat (**55**) ausgehend von 7-Deacetoxy-7-oxokhivorin (**56**) bzw. Gedunin (**57**).

In Schema 3 ist repräsentativ die Semisynthese von Methylangolensat (**54**) aufgeführt. 7-Deacetoxy-7-oxokhivorin (**56**) wurde zunächst mit CrCl_2 zum Deoxyderivat **58** reduziert und im Anschluss mit Peressigsäure in das Lacton **59** überführt.^[29] Nach Lacton-Öffnung und Methylierung wurde der Methylester **60** erhalten. Alkalische Hydrolyse und anschließendes Ansäuern lieferte das Cyclisierungsprodukt, das durch Oxidation des verbliebenen sekundären Alkohols in Methylangolensat (**54**) überführt werden konnte.



Schema 3 Semisynthese von Methylangolensat (**54**); Bedingungen^[29]: a) Aceton, konz. Essigsäure, CrCl_2 , 45 °C, 24 h; b) Peressigsäure, CH_2Cl_2 , Na_2HPO_4 , 15 h; c) PTSA, Benzol, Rückfluss, über Nacht, dann Zugabe von CH_2N_2 ; d) MeOH, 4M NaOH, RT, 20 h, dann Zugabe von Säure und CH_2N_2 ; e) Aceton, JONES-Reagenz, 0 °C; Anmerkung: Ausbeuten sind in Ref. ^[29] nicht angegeben.

2011 berichtete WILLIAMS von der Totalsynthese von (\pm)-Cipadonoid B (**61**) (Schema 4).^[31] In einer Eintopf-Kaskaden-Reaktion konnten die racemischen Kupplungspartner **62** und **63** via Ketal-CLAISEN-Umlagerung in das racemische Cipadonoid B (**61**) überführt werden, wobei neben dem gewünschten Produkt vier weitere Verbindungen (zwei Diastereomere von **61** und die intermediären Allylvinylether **64** und **65**) isoliert wurden. Azedaralid (**63**) gehört zu der Klasse der *abgebauten Limonoide* und wurde von WILLIAMS in acht Stufen ausgehend von Cyclohexenon **66** racemisch dargestellt.^[32] Der Enoether **62** wurde in einer Dreistufensequenz ausgehend von Aldehyd **67** als Racemat erhalten.



Schema 4 Totalsynthese von (\pm)-Cipadonoid B (**61**).^[31]

2.3 Biologische Aktivität

2.3.1 Literaturbekannte biologische Aktivität

Wie viele andere Limonoide wirkt Prieurianin (**26**) fraß- und wachstumshemmend auf Insekten und ist damit ein potentielles Insektizid.^[21, 23] Bemerkenswert ist, dass Prieurianin (**26**) in Insekten Appetitlosigkeit in ähnlichem Maße induziert wie das kommerzialisierte und sehr wirksame Insektizid Azadirachtin.^[23, 33] Zudem ist Prieurianin (**26**) wirksam gegen die Fettleibigkeit von Mäusen und inhibiert die Adipogenese in kultivierten Präadipozyten.^[34] Des Weiteren hemmt Prieurianin (**26**) die Endozytose in Sämlingen^[35] und inhibiert *in vitro* das Wachstum der murinen P-388 lymphozytischen Leukämie-Zelllinie^[26].

2.3.2 Prieurianin beeinflusst die Aktindynamik

2.3.2.1 Hintergrund: Aktindynamik

Aktin ist neben Tubulin eine der Hauptkomponenten des Cytoskeletts in eukaryotischen Zellen.^[36] Das Aktin-Cytoskelett spielt bei der Festlegung der Zellform und bei vielen zellulären Prozessen wie Bewegung, Mitose und Adhäsion eine entscheidende Rolle. Aktin und Tubulin treten miteinander in Wechselwirkung, die beiden Cytoskelettsysteme arbeiten jedoch meist unabhängig voneinander.

Aktin-Filamente (F-Aktin) werden in einem dynamischen Prozess aus monomerem globulärem G-Aktin aufgebaut (Abbildung 12a).^[37] Dabei werden durch nicht-kovalente Wechselwirkungen asymmetrische Filamente gebildet, die aufgrund der unterschiedlichen Polarität ihrer Bestandteile (ATP- und ADP-gebundenes monomeres Aktin) ein Plus- und ein Minus-Ende haben. Neue ATP-gebundene Aktin-Monomere können prinzipiell von beiden Seiten an das Filament angelagert werden, allerdings erfolgt die Anlagerung am Plus-Ende fünf- bis zehnmal schneller als am Minus-Ende.^[38] Dies beruht darauf, dass die ATP-gebundenen Aktin-Monomere, die in dem Filament eingebaut sind, ATP zu ADP+P_i hydrolysieren, was zu einer Konformationsänderung der Subdomäne 2 führt. Diese Änderung resultiert in einer geschwächten intermolekularen Wechselwirkung der Aktin-Monomere, wodurch die ADP-gebundenen Aktin-Monomere leicht von dem Plus-Ende dissoziieren. Im Gleichgewicht und bei einer bestimmten zellulären G-Aktin-Konzentration ist die Geschwindigkeit der Abspaltung von Monomeren am Minus-Ende gleich der Geschwindigkeit der Anlagerung von Monomeren am Plus-Ende, so dass die Länge der Filamente in diesem dynamischen Polymerisations-/Depolymerisationsprozess gleich bleibt.

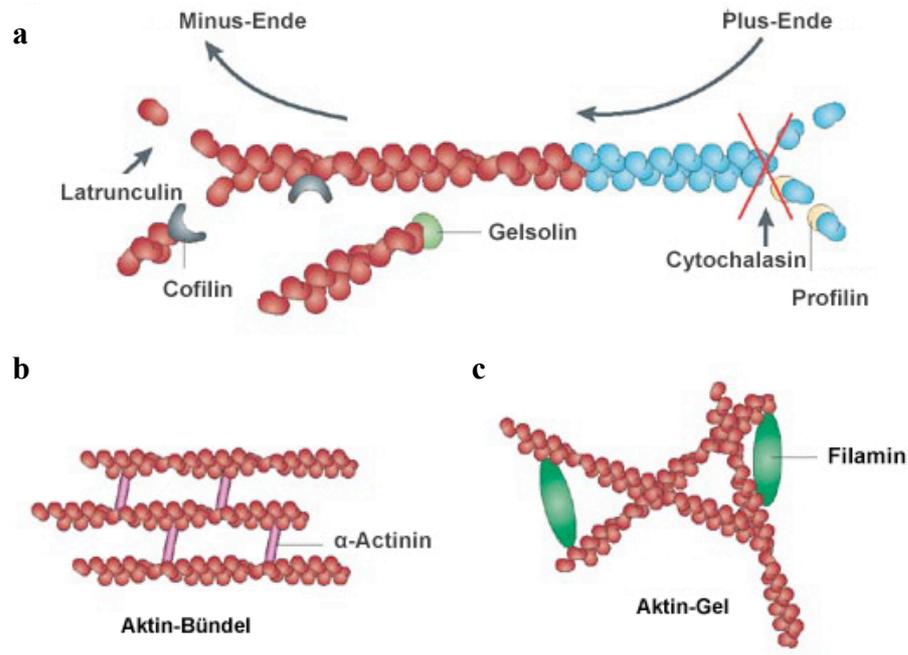


Abbildung 12^[37] Aktindynamik. a) Einfluss von regulatorischen Proteinen und Naturstoffen auf die Aktindynamik; b) Aufbau von Aktin-Bündeln durch α -Actinin; c) Aufbau von Aktin-Gele durch Filamin. ATP-gebundene Aktin-Monomere sind in blau und ADP-gebundene Aktin-Monomere in rot dargestellt.

Moleküle, die direkt an Aktin binden, beeinflussen die Aktindynamik, in dem sie z.B. (1) F-Aktin binden und stabilisieren (Phalloidin, Jasplakinolid) und/oder die Polymerisation fördern (Jasplakinolid); (2) G-Aktin abspalten und die F-Aktin-Depolymerisation fördern (Latrunculin A und B, Abbildung 12a); oder (3) an das Plus-Ende binden und damit die Anlagerung von Monomeren verhindern (Cytochalasin B und D, Abbildung 12a).^[37]

Eine Vielzahl von Aktin-bindenden Proteinen beeinflussen die Struktur und die Organisation des Aktin-Cytoskeletts. Kappende Proteine (z.B. Tropomodulin, CapZ) binden an den Filament-Enden und können den Polymerisations-/Depolymerisationsprozess modifizieren und damit die Länge der Filamente beeinflussen. Vernetzende Proteine (z.B. α -Actinin, Filamin und Spectrin) können verschiedene F-Aktin Netzwerke aufbauen, wie beispielsweise Aktin-Bündel und -Gele (Abbildung 12b,c). Andere Aktin-bindende Proteine können die Depolymerisation (z.B. ADF/Cofilin; ADF: Aktin-Depolymerisierungsfaktor), die Spaltung (z.B. Gelsolin und ADF/Cofilin) oder die Polymerisation (z.B. Profilin) von F-Aktin fördern (Abbildung 12a). Die Expression von Aktin-bindenden Proteinen wird in Folge von intra- und extrazellulären Reizen durch eine Vielzahl von Signalwegen gesteuert, so dass entsprechend die Aktin-Remodellierung reguliert werden kann.^[37]

Naturstoffe, die durch Aktinbindung oder anderweitige Beeinflussung der Aktinpolymerisation die Proliferation der Zelle beeinträchtigen, sind demnach neben Naturstoffen mit Mikrotubuli-stabilisierender Wirkung (z.B. Taxol, Etoposid, Discodermolid, Eleutherobine)^[39] vielversprechende Kandidaten für die Krebstherapie. Aktinbindende Moleküle sind literaturbekannt, allerdings sind bis *dato* keine Verbindungen bekannt, die regulatorische Proteine inhibieren.^[38] Solche Verbindungen könnten jedoch Tumorselektivität erreichen und sind deshalb von großem Interesse.

2.3.2.2 Wechselwirkung von Prieurianin mit Aktin-bindendem Protein

Biologische Tests aus dem Arbeitskreis von Prof. H. WALDMANN in Kooperation mit dem Arbeitskreis von Prof. G. COUPLAND vom Max-Planck-Institut für Pflanzenzüchtungsforschung in Köln zeigten, dass Prieurianin (**26**) *in vivo* sowohl in Pflanzenzellen als auch in Tierzellen die Aktindynamik verringerten.^[40] In Pflanzenzellen (Epidermiszellen von transgener *Arabidopsis thaliana*) war nach Inkubation mit Prieurianin (**26**) die Anzahl an kortikalen Aktin-Filamenten deutlich reduziert und es kam nur zur Bildung von kurzen, dicken Filament-Bündeln (Abbildung 13).^[40] Große Filament-Bündel wurden auch um den Zellkern beobachtet. Das Mikrotubuli-Cytoskelett blieb jedoch unverändert. Ähnliche Resultate wurden bei Experimenten mit Tierzellen (BSC-1 Nieren-Epithelzellen der grünen Meerkatze) erhalten. Mit Prieurianin (**26**) behandelte Zellen wiesen eine deutlich geringere Anzahl an Stressfasern auf, wobei nur noch wenige F-Aktin-Aggregate am Zellrand zu beobachten waren. Die behandelten Zellen waren zudem größer und enthielten teilweise zwei Zellkerne, wobei auch hier das Mikrotubuli-Cytoskelett nach Inkubation mit Prieurianin (**26**) unverändert blieb (Abbildung 14).^[40] Dieser Phänotyp wurde auch bei Behandlung der Zellen mit den Aktinpolymerisationsinhibitoren Latrunculin B^[41] bzw. Cytochalasin B^[42] beobachtet (Abbildung 14). Mit Hilfe von *in vitro* Depolymerisations- und Cosedimentierungs-Assays konnte gezeigt werden, dass Prieurianin (**26**) jedoch nicht direkt an G- oder F-Aktin bindet, sondern nur in Anwesenheit eines Aktin-bindenden Proteins^[43] einen Einfluss auf die Aktinpolymerisation hat.

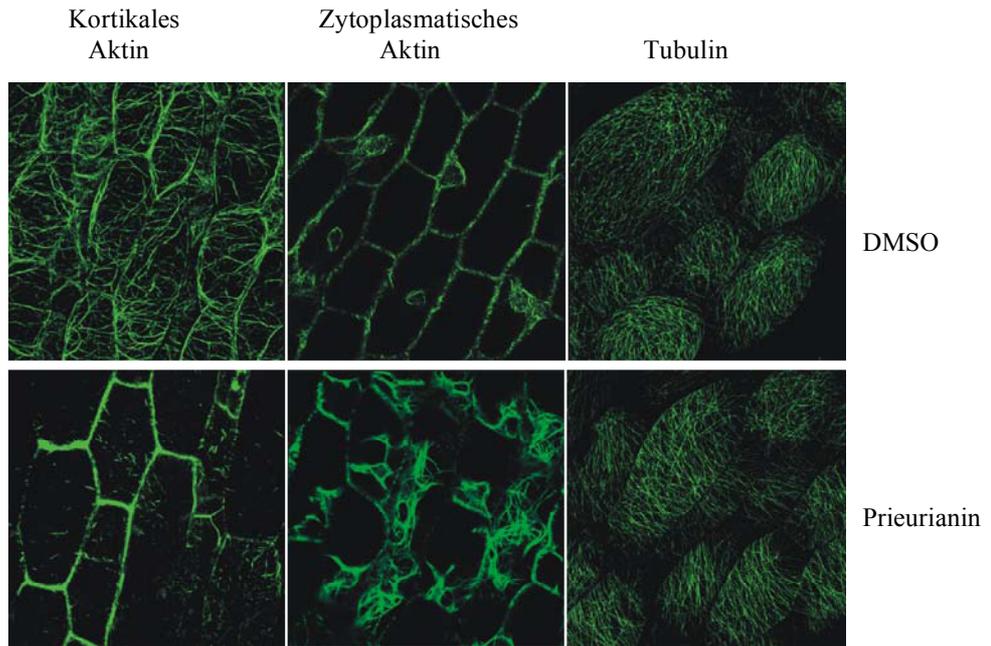


Abbildung 13^[40] Kortikale Aktin-Filamente und zytoplasmatische Aktin-Filamente um den Zellkern in *Arabidopsis thaliana* aus Hypokotyl-Epidermiszellen (mit GFP-fABD2 Marker) und Tubulin-Filamente in Epidermis-Zellen (mit GFP-MAP4 Marker) nach 6 h Inkubation mit 10 μ M Prieurianin (**26**).

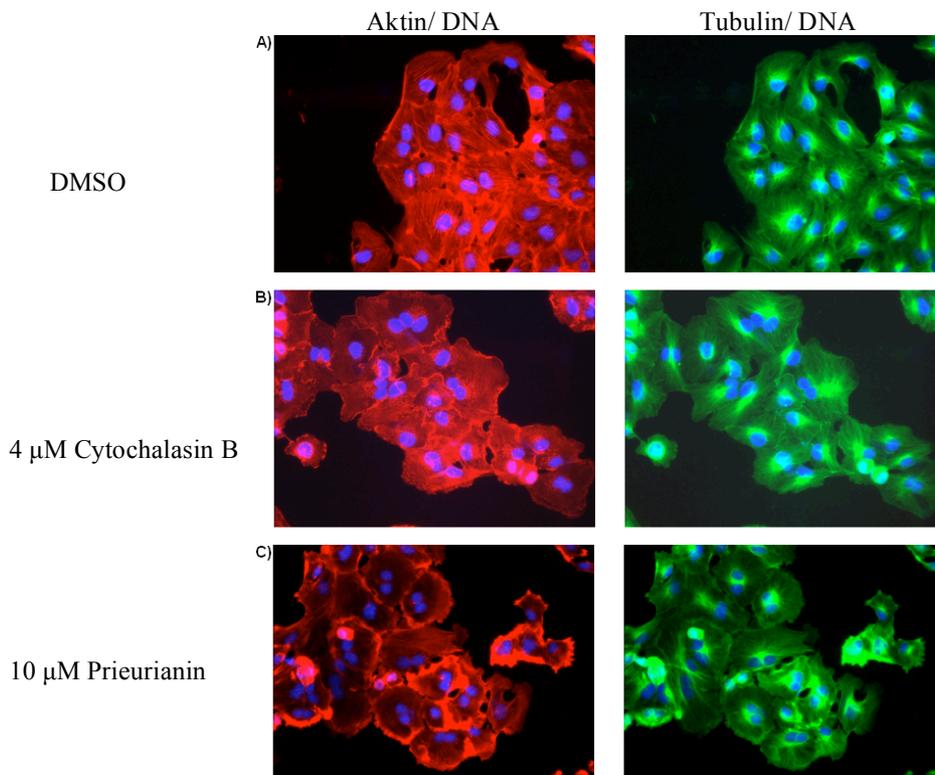


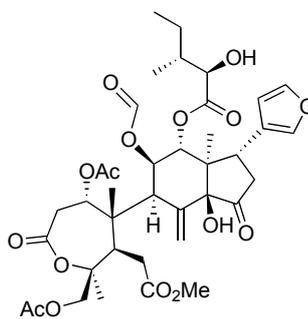
Abbildung 14^[40] Einfluss von Prieurianin (**26**) auf BSC-1 Zellen. A) Kontrollexperiment mit 0.3% DMSO. B) BSC-1 Zellen, die mit 4 μ M Cytochalasin B inkubiert wurden. C) BSC-1 Zellen, die 16 h mit 10 μ M Prieurianin (**26**) inkubiert wurden. Das Aktin-Cytoskelett ist rot, das Mikrotubuli-Cytoskelett ist grün und die Zellkerne sind blau dargestellt.

Die Wechselwirkung eines Moleküls mit einem Aktin-bindenden Protein (und nicht die direkte Bindung an Aktin) ist bisher einzigartig^[38] und macht Prieurianin (**26**) als mögliches Therapeutikum besonders interessant. So könnten selektiv Krankheiten, die mit überexprimierten Aktin-bindenden Proteinen in Verbindung gebracht werden, behandelt werden.

Neben den potentiellen therapeutischen Anwendungen ist Prieurianin (**26**) aber auch ein wichtiges Werkzeug, um die Aktin-Reorganisation in zellulären Prozessen, die durch Aktin-bindende Proteine gesteuert wird, näher zu untersuchen.

3 Aufgabenstellung

Grundlage dieser Arbeit ist die präzedenzlose biologische Aktivität von Prieurianin (**26**). Es wird angenommen, dass Prieurianin (**26**), als bisher einziger bekannter Naturstoff die zelluläre Aktinpolymerisation durch Wechselwirkung mit einem Aktin-bindenden Protein beeinflusst, ohne direkt an Aktin zu binden. Der Naturstoff ist damit ein potentielles Krebs-Cytostatikum mit bisher einzigartiger Wirkungsweise. Dementsprechend stellt Prieurianin (**26**) mit dieser interessanten biologischen Aktivität und der komplexen chemischen Architektur (Abbildung 15) ein attraktives und anspruchsvolles Syntheseziel dar.



26

Abbildung 15 Struktur von Prieurianin (**26**).

Da Prieurianin (**26**) nur in sehr geringer Menge zur Verfügung steht, sollte ein effizienter synthetischer Zugang zu dem Naturstoff entwickelt werden, um in weiteren zellulären Experimenten die Beeinflussung der Aktinpolymerisation näher untersuchen zu können. Mit Hilfe von chemischer Proteomik, insbesondere durch Pull-Down Experimente mit immobilisierten Prieurianin-Analoga und nachfolgender massenspektrometrischer Identifizierung der Proteine, sollte ein Weg zur Validierung des Proteintargets von Prieurianin (**26**) eröffnet werden. Die Synthesestrategie sollte möglichst flexibel und konvergent gestaltet werden, so dass durch einfache Modifizierung der ursprünglichen Route der Zugang zu Derivaten und einfacheren Analoga des Naturstoffs möglich wird. Struktur-Aktivitäts-Beziehungen könnten den Weg zum Design einfacherer Analoga mit vergleichbarer biologischer Aktivität weisen.

Zudem sollte aufgrund des breiten Spektrums interessanter biologischer Aktivitäten der B-*seco* Limonoide im Rahmen des BIOS-Konzepts ein synthetischer Zugang zu dem prävalidierten Grundgerüst (Abbildung 16) dieser Naturstoffklasse ermöglicht werden.

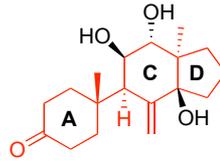


Abbildung 16 B-*seco* Limonoid Grundgerüst. Die rot markierte, tricyclische Kernstruktur ist in allen B-*seco* Limonoiden zu finden. Das Grundgerüst ist in vielen, aber nicht in allen Naturstoffen dieser Klasse durch Hydroxygruppen an C11, C12 und C14 substituiert.

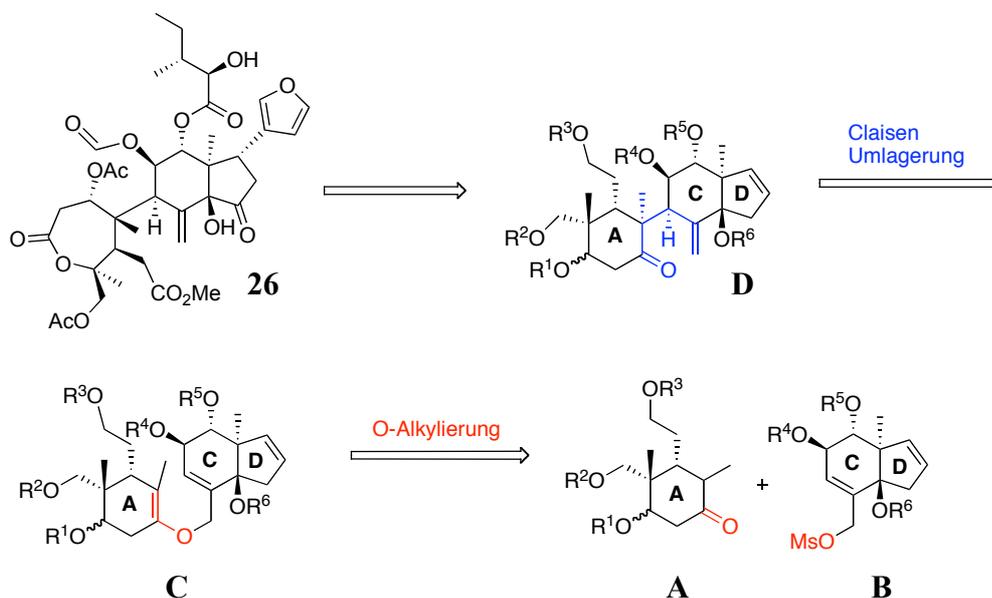
4 Synthetische Arbeiten

4.1 Retrosynthese I

Die Synthese von Prieurianin (**26**) sollte hochgradig konvergent und flexibel gestaltet werden, um im Zuge der Totalsynthese entsprechend des Konzepts der Biologie-orientierten Synthese (BIOS) zusätzlich eine Synthesestrategie zu entwickeln, die den synthetischen Zugang zum Grundgerüst der *B-seco* Limonoide ermöglicht.

Entsprechend wurde die in Schema 5 aufgeführte Retrosynthese erarbeitet, in der Prieurianin (**26**) auf ein West- **A** und ein Ostfragment **B** zurückgeführt wird. Die beiden Fragmente könnten durch eine O-Alkylierung verknüpft werden, um nach einer CLAISEN-Umlagerung^[44] des gebildeten Allylvinylethers **C** Zugang zu dem Tricyclus **D** zu erhalten. Nach abschließenden Transformationen (Seitenketten-Einführungen, Furan-Addition und Oxidationen) könnte schließlich Prieurianin (**26**) erhalten werden.

Durch CLAISEN-Umlagerung eines weniger komplexen Allylvinylethers wäre das tricyclische *B-seco* Limonoid Grundgerüst zugänglich.



Schema 5 Retrosynthese I.

Seit der Entdeckung der CLAISEN-Umlagerung im Jahr 1912 haben verschiedene Modifizierungen dazu beigetragen, dass die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von Allylvinylethern eine der effektivsten Reaktionen zur C-C-Bindungsknüpfung in der organischen Synthese ist und vielfach Anwendung in der Synthese von komplexen

Naturstoffen findet.^[44-48] Ein beeindruckendes Beispiel der CLAISEN-Umlagerung findet sich in der Totalsynthese von Azadirachtin.^[49]

Die CLAISEN-Umlagerung eines Allylvinylethers zu der entsprechenden γ,δ -ungesättigten Carbonylverbindung ist eine suprafaciale, nach den WOODWARD-HOFFMANN Regeln^[50] symmetrie-erlaubte und konzertierte pericyclische Reaktion. Prinzipiell kann die [3,3]-sigmatrope Umlagerung über einen sessel- oder einen wannenförmigen Übergangszustand erfolgen. Welcher Übergangszustand energetisch bevorzugt ist, hängt von sterischen sowie elektronischen Faktoren ab. In acyclischen Systemen ist oft ein sesselförmiger Übergangszustand involviert, da eine antibindende Wechselwirkung zwischen dem LUMO_{C(2)} und dem HOMO_{C(2)} den Wannens-Übergangszustand destabilisiert (Abbildung 17).^[51]

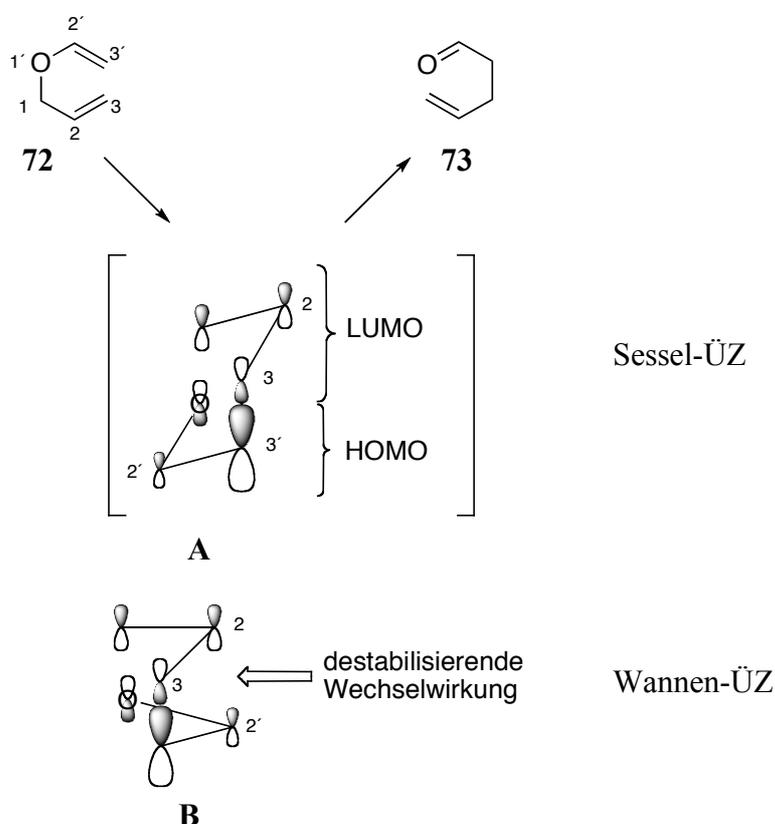


Abbildung 17^[51] Übergangszustände der CLAISEN-Umlagerung.

Bei Umlagerungen cyclischer Systeme können jedoch konformelle Spannungen sowie sterische oder elektronische Effekte einen Wannens-Übergangszustand gegenüber dem Sessel-Übergangszustand begünstigen.^[52, 53]

Die Seitenselektivität der Umlagerung chiraler Allylvinylether hängt von der Energiedifferenz zwischen den diastereomeren Sessel- oder Wannens-Übergangszuständen ab.

CLAISEN-Umlagerungen zeichnen sich durch hohe „einfache Diastereoselektivitäten“ aus. Die Konfigurationen der beiden beteiligten Doppelbindungen werden aufgrund des hochgeordneten Übergangszustandes in eine einheitliche, relative Stereochemie der beiden erzeugten stereogenen Kohlenstoffatome transferiert (Abbildung 18). Verläuft die [3,3]-sigmatrope Umlagerung des (*E,E*)-Allylvinylothers **A** beispielsweise über einen Sessel-Übergangszustand, werden selektiv die enantiomeren *syn*-konfigurierten Produkte **B** und **C** gebildet, während eine Umlagerung über einen wannenförmigen Übergangszustand zu den *anti*-konfigurierten Produkten **E** und **F** führt. Entsprechend können hohe Diastereoselektivitäten (*syn/anti*-Verhältnis) erzielt werden, wenn in der Umlagerung ein Übergangszustand (Sessel oder Wanne) stark bevorzugt wird.

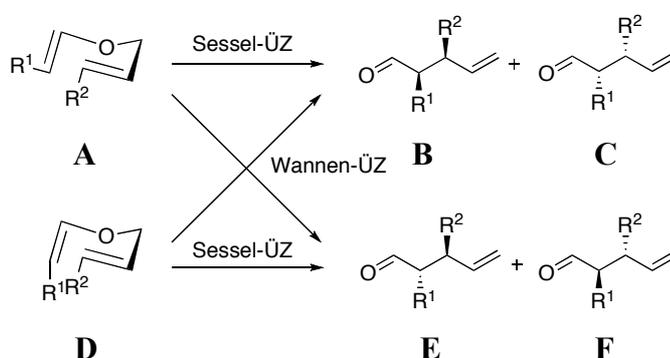


Abbildung 18 Einfache Diastereoselektivität in der CLAISEN-Umlagerung.

Nichtkatalysierte CLAISEN-Umlagerungen verlaufen meist erst bei sehr hohen Temperaturen (ca. 140 °C-220 °C). Besonders komplexe Umlagerungsvorläufer sind deswegen mit der rein thermischen CLAISEN-Umlagerung nicht kompatibel, da die Edukte oder Produkte sich aufgrund der hohen Temperaturen zersetzen. Entsprechend wurde eine Vielzahl von Katalysatoren (z.B. Übergangsmetallkomplexe, Lewis-Säuren, Brønsted-Säuren und -Basen) entwickelt, die mildere Reaktionsbedingungen und kürzere Reaktionszeiten ermöglichen.^[54] Außerdem können hohe Drücke, polare Lösungsmittel und Mikrowellen-Bestrahlung die Reaktion beschleunigen.^[45] Zudem ermöglicht der Einsatz chiraler Katalysatoren (z.B. chirale Lewis-Säuren oder chirale Übergangsmetallkomplexe) hochstereoselektive Umlagerungen.^[45, 51, 54] Die Stereoselektivität kann auch durch achirale Katalysatoren gesteuert werden, indem durch Koordination eines Übergangsmetalls^[55] oder einer Lewis-Säure^[56] ein anderer Übergangszustand als in der thermischen CLAISEN-Umlagerung forciert wird und somit eine unterschiedliche Stereochemie im Produkt installiert werden kann. Zudem kann die Stereoselektivität durch die Einführung eines chiralen Auxiliars gesteuert werden.^[51]

Besonders für cyclische Systeme ist keine generelle Regel gültig, nach der die Umlagerung bevorzugt über einen bestimmten Übergangszustand verläuft. Aufgrund des komplexen, hoch-oxygenierten und sterisch anspruchsvollen Umlagerungsvorläufers **C** (Schema 5), konnte zu Beginn der Synthese nicht vorausgesagt werden über welchen Übergangszustand die CLAISEN-Umlagerung verlaufen würde. Um die Realisierbarkeit der geplanten Synthese zu evaluieren, sollte zunächst ein Modellsystem entwickelt werden. Gegebenenfalls sollten dann die Reaktionsbedingungen zunächst mit Hilfe des Modellsystems im Hinblick auf Stereoselektivität und Umsatz optimiert und die optimierten Bedingungen auf die Umlagerung des vollsubstituierten Allylvinylethers **C** (Schema 5) übertragen werden.

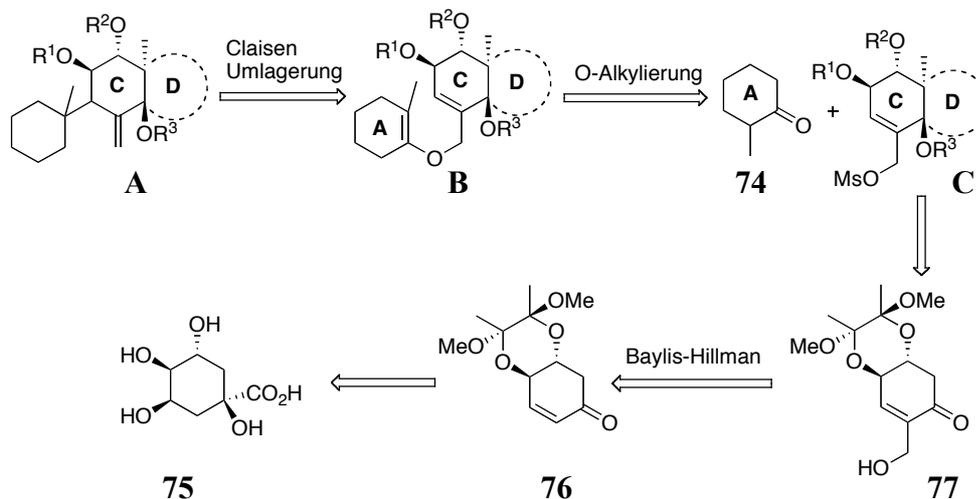
4.2 Modellstudien I

4.2.1 Retrosynthese

Als Modellsubstrate wurden das kommerziell erhältliche 2-Methylcyclohexanon **74** (Modell-A-Ring) sowie Mesylat **C** (Modell-C-D-Ringsystem) gewählt (Schema 6). Der CLAISEN-Umlagerungsvorläufer **B** könnte durch eine nucleophile Substitutionsreaktion des thermodynamischen Enolates des Cyclohexanons **74** und des Mesylats **C** erhalten werden.

Aufgrund der Substitution am C-Ring sollten mit Hilfe dieses Modellsystems bereits wichtige Erkenntnisse im Hinblick auf die Seitenselektivität und den Einfluss der Schutzgruppen auf die Stereoselektivität erhalten werden können.

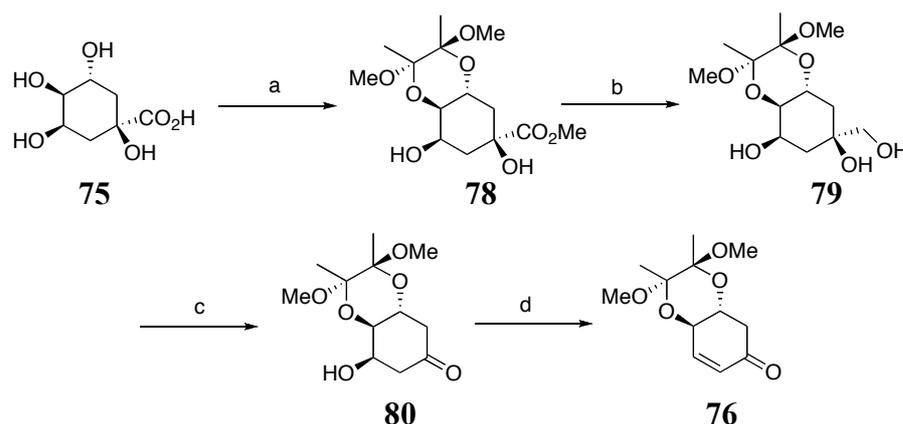
Das C-D-Modellsystem **C** könnte ausgehend von (-)-Chinasäure **75** dargestellt werden. (-)-Chinasäure **75** kann in einer literaturbeschriebenen Sequenz^[57, 58] in das Enon **76** überführt werden. Nach BAYLIS-HILLMAN-Reaktion, α -Methylierung, Reduktion und nachfolgender Schützung sowie Mesylierung, könnte schließlich Mesylat **C** erhalten werden.



Schema 6 Retrosynthese: Modellsystem.

4.2.2 Synthese des C-D-Modellsystems

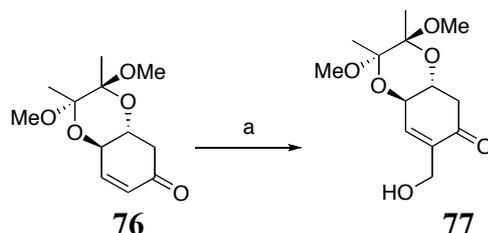
Enon **76** wurde ausgehend von (–)-Chinasäure **75** in einer 4-Stufensequenz dargestellt^[57, 58] (Schema 7). Die beiden *trans*-ständigen Hydroxygruppen der (–)-Chinasäure **75** wurden selektiv als Butan-2,3-diacetal (BDA) geschützt, wobei der Methylester **78** erhalten wurde. Reduktion des Esters mit NaBH₄ lieferte Triol **79**, welches ohne weitere Reinigung in der nachfolgenden Glykolspaltung eingesetzt wurde, um β -Hydroxyketon **80** darzustellen. Nach der Eliminierung der β -Hydroxygruppe wurde Enon **76** erhalten.



Schema 7 Synthese des Enons **76**^[57, 58]; Bedingungen: a) 2,3-Butandion, Trimethylorthoformat, CSA, MeOH, 16 h, Rückfluss, 93%; b) NaBH₄, MeOH, 0 °C → RT, 30 min; c) NaIO₄, CH₂Cl₂, MeOH, 3 h, RT, quant. (über 2 Stufen); d) NEt₃, MsCl, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 3 h, quant..

Für die nachfolgende BAYLIS-HILLMAN-Reaktion^[59] (Schema 8) wurden verschiedene Reaktionsbedingungen^[60-63] untersucht, die in Tabelle 1 zusammengefasst sind. Die unter

Eintrag 6 aufgeführten Reaktionsbedingungen lieferten die besten Ergebnisse hinsichtlich Ausbeute und Zeit.

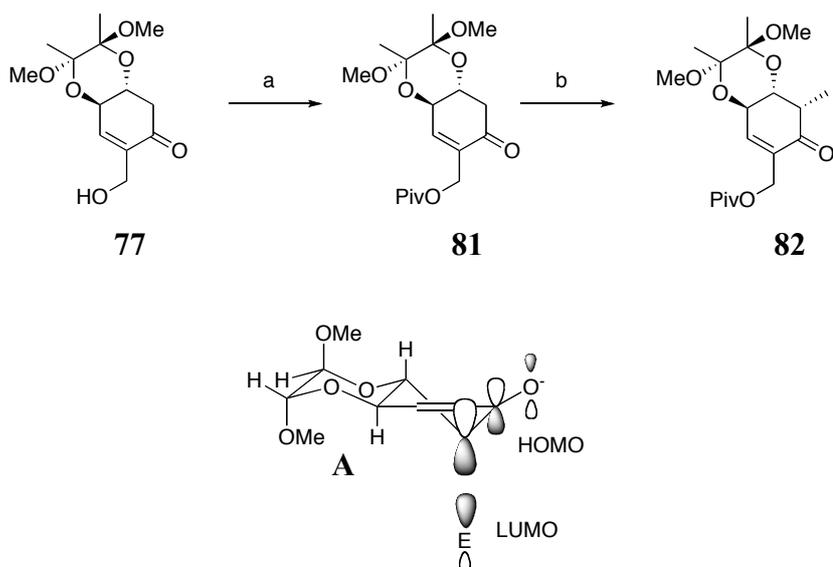


Schema 8 BAYLIS-HILLMAN-Reaktion; Bedingungen: a) s. Tabelle 1.

Eintrag	Bedingungen	Lösungsmittel	Zeit	Ergebnis	Referenz
1	Formaldehyd (37%ige wässrige Lösung, 2 Äq.), DMAP (10 mol%), 40 °C	-	5 Tage	33% (64% Edukt)	[63]
2	Formaldehyd (37%ige wässrige Lösung, 5 Äq.), Quinuclidinol (1 Äq.), RT	-	5 h	Spuren des Produktes, Zersetzung	[60]
3	Formaldehyd (37%ige wässrige Lösung), DMAP (1 Äq.), SDS (1 Äq.), RT	H ₂ O	45 min	Spuren des Produktes, Zersetzung	[62]
4	Paraformaldehyd (1.2 Äq.), Imidazol (1.3 Äq.), RT	THF/ 1 M NaHCO ₃ (1:4)	5 h	50% (9% Edukt)	[61]
5	Paraformaldehyd (2.1 Äq.), Imidazol (1.1 Äq.), RT	THF/ 1 M NaHCO ₃ (1:4)	5 h	47-53%	
6	Paraformaldehyd (2.1 Äq.), Imidazol (1.1 Äq.), RT	THF/ 1 M NaHCO ₃ (1:1)	3 h	74%	

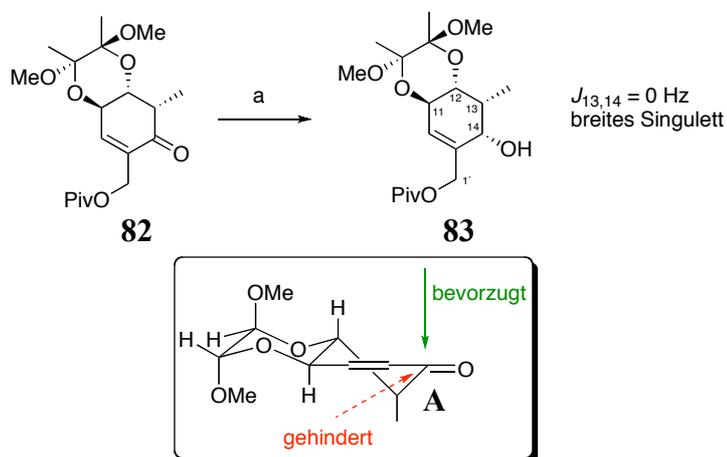
Tabelle 1 BAYLIS-HILLMAN Reaktion.

Nachdem die freie Hydroxygruppe in **77** unter Standard-Bedingungen als Pivaloylester geschützt wurde, konnte in α -Position zum Keton diastereoselektiv methyliert werden (Schema 9). Die hohe Substratkontrolle lässt sich durch die Rigidität der Butan-2,3-diacetalgeschützten *trans*-diäquatorialen Dirole^[64] sowie durch die stereoelektronische Präferenz des axialen Angriffs auf das intermediäre Enolat erklären und wurde bereits bei der Umsetzung des Enons **76** mit anderen Elektrophilen beobachtet^[65, 66].



Schema 9 Synthese des Pivaloylesters **82**; Bedingungen: a) PivCl, DMAP, Pyridin, $-15\text{ °C} \rightarrow \text{RT}$, 2 h, 77%;
b) LiHMDS, MeI, THF/ DMPU (2:1), $-78\text{ °C} \rightarrow -10\text{ °C}$, 2 h, 81%, $de = 100\%$.

Nach LUCHE-Reduktion^[67] wurde diastereoselektiv Alkohol **83** erhalten (Schema 10). Die Konfiguration wurde durch 1D-nOe-Experimente (Abbildung 19) und MOSHER-Derivatisierung^[68] eindeutig bestimmt und resultiert aus einem bevorzugten axialen Angriff des Hydrids.



Schema 10 LUCHE-Reduktion des Ketons **82**; Bedingungen: a) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, 0 °C , 15 min, 82%,
 $de = 100\%$.

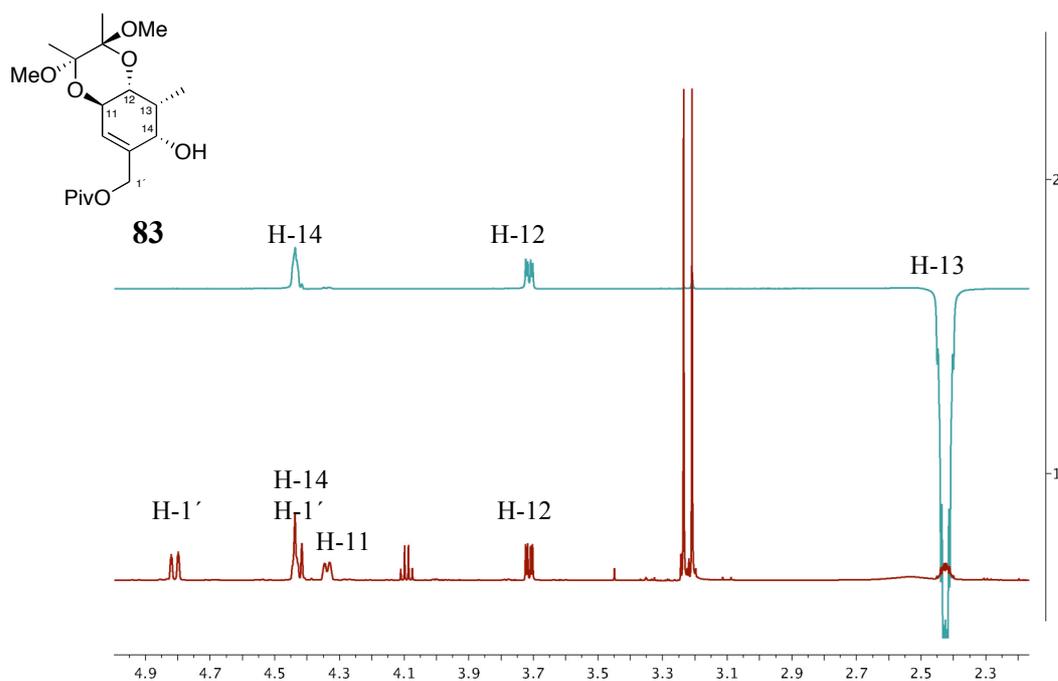
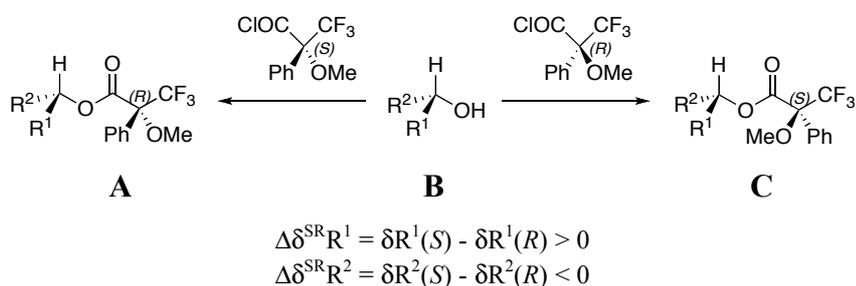


Abbildung 19 Repräsentatives 1D-nOe-Spektrum. 1D-nOe-Kontakte zwischen H-13 (angeregtes Proton), H-12 und H-14 in Verbindung **83**.

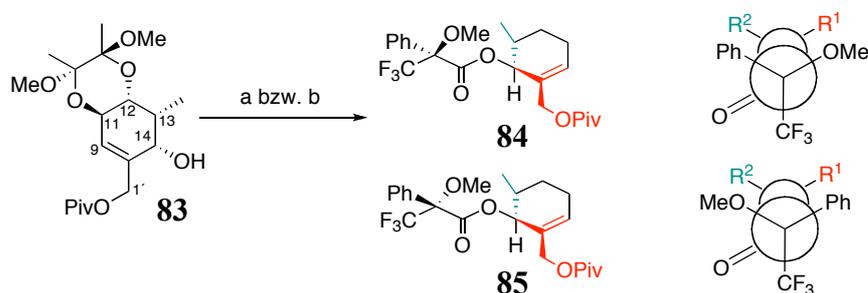
Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration eines sekundären Alkohols durch MOSHER-Derivatisierung^[68] wird dieser mit den beiden Enantiomeren (*R*)-(-)- und (*S*)-(+)- α -Methoxytrifluoromethyl-phenylacetylchlorid verestert (Schema 11). Die erhaltenen diastereomeren Ester zeigen unterschiedliche NMR-spektroskopische Eigenschaften, da die Phenylgruppe der Derivate jeweils eine Seite des Moleküls abschirmt, was in einer gegenüber dem anderen Ester geringeren chemischen Verschiebung resultiert.



Schema 11 Bestimmung der absoluten Konfiguration eines sekundären Alkohols nach MOSHER. $\Delta\delta^{SR}$: Differenz der chemischen Verschiebung der jeweiligen Protonen des (*S*)-MTPA-Esters **A** und des (*R*)-MTPA-Esters **C**.

Um absolute Gewissheit hinsichtlich der Konfiguration an C14 zu erhalten, wurde der erhaltene Alkohol **83** nach MOSHER derivatisiert (Schema 12). In Tabelle 2 sind die

unterschiedlichen chemischen Verschiebungen der benachbarten Protonen aufgeführt. Aus der Analyse der $\Delta\delta$ -Werte konnte die Konfiguration an C14 eindeutig als (*S*) bestimmt werden.

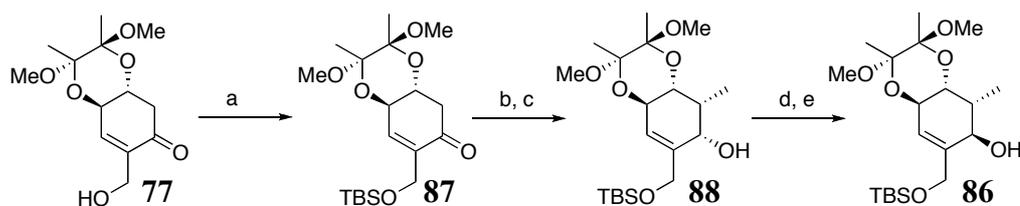


Schema 12 Derivatisierung des Alkohols **83** nach MOSHER; Bedingungen: a) (*R*)-MTPACl, DMAP, Pyridin, RT, 2.5 h, quant.; b) (*S*)-MTPACl, DMAP, Pyridin, RT, 2.5 h, quant.

Proton	δ^S [ppm]	δ^R [ppm]	$\Delta\delta^{SR}$ [ppm]
H-13	2.66	2.67	-0.01
Methyl	0.69	0.86	-0.17
H-12	3.80	3.81	-0.01
H-9	5.79	5.77	+0.02

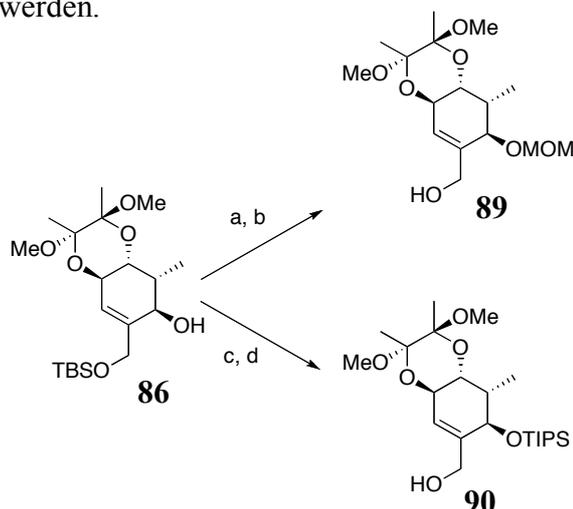
Tabelle 2 Chemische Verschiebungen und Differenz der chemischen Verschiebungen der Protonen in den MOSHER-Derivaten (*S*)-MTPA-Ester **84** und (*R*)-MTPA-Ester **85**.

Um die richtige Stereochemie an C14 zu installieren, musste das Stereozentrum durch MITSUNOBU-Reaktion^[69] invertiert werden. Da der Pivaloylester in **83** mit dieser Sequenz nicht kompatibel ist, musste die Schutzgruppenstrategie geändert werden. Hierzu wurde das BAYLIS-HILLMAN-Produkt **77** mit TBSOTf in den Silylether überführt (Schema 13). Analog der Reaktionsführung mit dem Pivaloat-Derivat (vgl. Schema 9 und Schema 10) wurde diastereoselektiv methyliert und im Folgenden reduziert. MITSUNOBU-Reaktion mit PPh_3 , *p*-Nitrobenzoesäure und DEAD sowie anschließende Esterspaltung lieferte Alkohol **86** mit der gewünschten (*R*)-Konfiguration an C14.



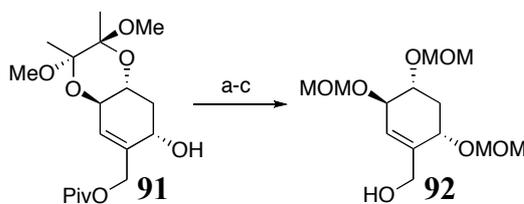
Schema 13 Synthese des Alkohols **86**; Bedingungen: a) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH_2Cl_2 , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, quant.; b) LiHMDS, MeI, THF/ DMPU ($v/v = 5:1$), $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow -10\text{ }^\circ\text{C}$, 91%, $de = 100\%$; c) NaBH_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, MeOH, $0\text{ }^\circ\text{C}$, 15 min, 90%, $de = 100\%$; d) PPh_3 , *p*-Nitrobenzoesäure, DEAD, Toluol, RT, 18 h; e) MeOH, Et_2O , gesättigte, wässrige K_2CO_3 -Lösung, RT, 1 h, 64% über 2 Stufen.

Ausgehend von Alkohol **86** wurde die Hydroxygruppe an C14 mit der sterisch anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe oder alternativ als MOM-Ether geschützt (Schema 14). Nach Desilylierung konnte mit den erhaltenen Alkoholen **89** und **90** die geplante O-Alkylierung untersucht werden.



Schema 14 Synthese der Alkohole **89** und **90**; Bedingungen: a) DIPEA, MOMCl, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 16 h, 99%; b) TBAF, THF, RT, 20 min, 94%; c) TIPSOTf, 2,6-Lutidin, DMF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 3 h, quant.; d) *p*TSA, MeOH, THF, RT, 30 h, 77%.

Weiterhin wurde ein Modellsubstrat ohne rigide BDA-Schutzgruppe dargestellt (Schema 15). Ausgehend von Alkohol **91** wurde das Acetal im Säuren mit wässriger TFA gespalten. Das erhaltene Triol wurde als *tris*-MOM-Ether geschützt und der Pivaloyl-ester anschließend reaktiv gespalten.



Schema 15 Synthese des MOM-Ethers **92**; Bedingungen: a) TFA, H₂O, RT, 5 min, 72%; b) DIPEA, MOMCl, CH₂Cl₂, Rückfluss, 15 h, 62%; c) DIBAL-H, CH₂Cl₂, -78 °C → RT, 2 h, quant..

4.2.3 Synthese des Allylvinylethers

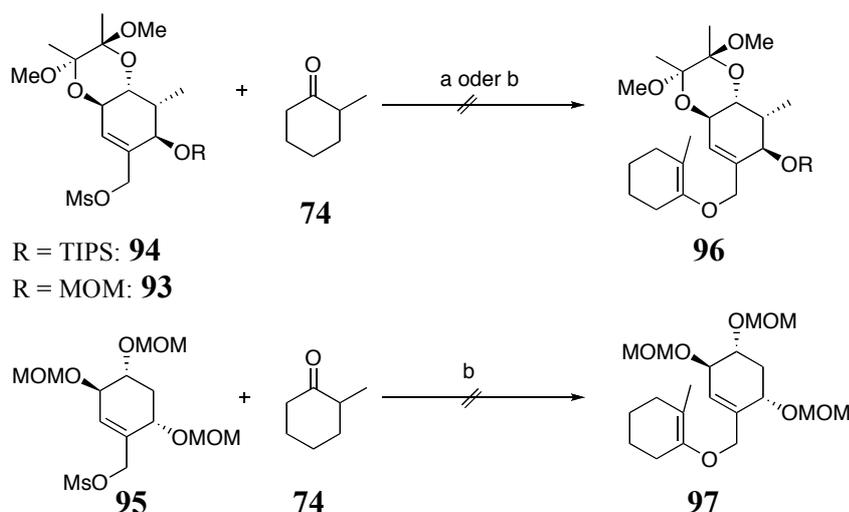
In der Literatur gibt es wenige Beispiele für die Synthese komplexer Allylvinylether. Prinzipiell können Allylvinylether durch einen Hg(OAc)₂^[70]- oder Säure-katalysierten^[71] Austausch eines Vinylethers mit Allylalkoholen erhalten werden.^[46] Nachteile dieser Reaktion sind die niedrigen Ausbeuten und lange Reaktionszeiten. Außerdem gibt es in der Literatur kein Beispiel, in dem mit dieser Methode ein komplexer, hoch-substituierter und -funktionalisierter Allylvinylether dargestellt wurde.^[72]

Komplexe Allylvinylether, die als Vorläufer für CLAISEN-Umlagerungen dienen, konnten z.B. von LEY^[73], ZIEGLER^[74] und BOECKMAN^[75] durch O-Alkylierung von Keton-Enolaten mit Elektrophilen dargestellt werden. Um die kompetitive C-Alkylierung des ambidenten Enolat-Ions zu vermeiden, sollte bei der Wahl der Reaktionsbedingungen auf verschiedene Faktoren geachtet werden. In polar, aprotischen Lösungsmitteln (DMF, DMSO, THF, HMPA) und durch den Zusatz von Kronenethern kann das Metall-Kation vom Sauerstoffatom separiert werden, wodurch das Sauerstoffatom reaktiver ist und O-Alkylierungen bevorzugt sein sollten. Zudem kann durch den Einsatz großer nichtkoordinierender (Metall-)Kationen (R₄N⁺ > K⁺ > Na⁺ > Li⁺) die Reaktivität des Sauerstoffatoms gesteigert werden. Entsprechend des HSAB-Prinzips^[76] kann die Verwendung harter Elektrophile R-X (X = Me₃O > OTs > Cl > Br > I) ebenfalls eine O-Alkylierung begünstigen. Darüber hinaus spielen auch sterische Faktoren eine wichtige Rolle, so dass je nach Substitution der Reaktionspartner entweder C- oder O-Alkylierung bevorzugt sein kann.^[74]

Alternativ können Allylvinylether durch Kupfer-katalysierte ULLMANN-artige C-O-Kupplung zwischen allylischen Alkoholen und Organotrifluorboraten^[77] oder Vinyliodiden^[78] erhalten werden. Hier gibt es allerdings auch keine Beispiele, in denen komplexe hochsubstituierte Allylvinylether dargestellt werden.^[72]

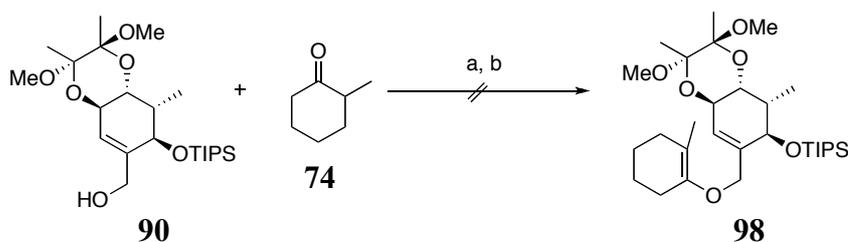
4.2.3.1 O-Alkylierung

Die Alkohole **89**, **90**, **92** wurden mesyliert und dienten somit als Elektrophile für die nachfolgende O-Alkylierung. Das thermodynamische Enolat des 2-Methylcyclohexanons **74** wurde unter Verwendung von NaH und 15-Krone-5 in THF (Bedingungen nach LEY^[73]) bzw. unter Verwendung von *t*BuOK, 18-Krone-6, THF/DMPU^[79] (Bedingungen nach ZIEGLER^[74]) gebildet, konnte aber nicht erfolgreich mit den Mesylaten **93**, **94**, **95** zu den entsprechenden Allylvinylothern umgesetzt werden (Schema 16). In allen Fällen konnten lediglich die Edukte reisoliert werden. Weder C-, noch O-alkylierte Produkte wurden detektiert.



Schema 16 Versuche zur O-Alkylierung; Bedingungen: a) NaH (8 Äq.), 15-Krone-5 (3 Äq.), THF, 0 °C; b) *t*BuOK (2 Äq.), 18-Krone-6 (1.3 Äq.), THF/DMPU, 0 °C.

BOECKMAN^[75] beschreibt die erfolgreiche Umsetzung eines Allyltriflates mit dem Enolat eines Cyclohexanon-Derivates. Zunächst wird das Triflat ausgehend von einem Allylalkohol unter Verwendung von *n*BuLi und Tf₂O in THF gebildet und dann ohne Aufreinigung zu einer THF/HMPA-Lösung des Cyclohexanon-Derivates, das zuvor mit KHMDS deprotoniert wurde, gegeben. Unter diesen Reaktionsbedingungen konnte die gewünschte O-Alkylierung jedoch auch nicht realisiert werden (Schema 17).



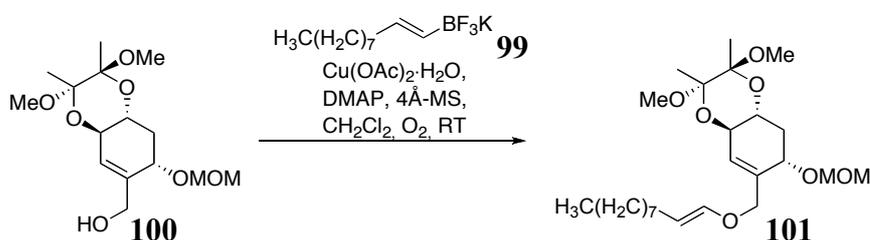
Schema 17 Versuche zur O-Alkylierung; Bedingungen: a) **90**, $n\text{BuLi}$, Tf_2O , THF, $-78\text{ }^\circ\text{C}$; b) Zugabe zu einer Reaktionsmischung aus 2-Methylcyclohexanon **74**, KHMDS und THF; dann von $-78\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow RT.

Der benötigte Allylvinylother konnte demnach unter zahlreichen Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden. Vermutlich ist die O-Alkylierung aus sterischen Gründen nicht möglich. Im Folgenden wurden deshalb andere Synthesestrategien evaluiert, um die Allylvinylother zu synthetisieren.

4.2.3.2 Kupfer-katalysierte C-O-Kupplungen

4.2.3.2.1 Kupplung eines primären Alkohols mit Organotrifluoroboraten

Alternativ können Allylvinylother durch eine Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung zwischen primären Alkoholen und Organotrifluoroboraten erhalten werden.^[77] In einer Testreaktion wurde Alkohol **100** mit dem kommerziell erhältlichen Kalium-*trans*-decenyltrifluoroborat **99** unter den von QUACH^[77] beschriebenen Reaktionsbedingungen umgesetzt (Tabelle 3). Nach 24 h war jedoch lediglich ein geringer Umsatz zu beobachten und der gewünschte Allylvinylother **101** konnte nur in einer Ausbeute von 35% erhalten werden (Eintrag 1).

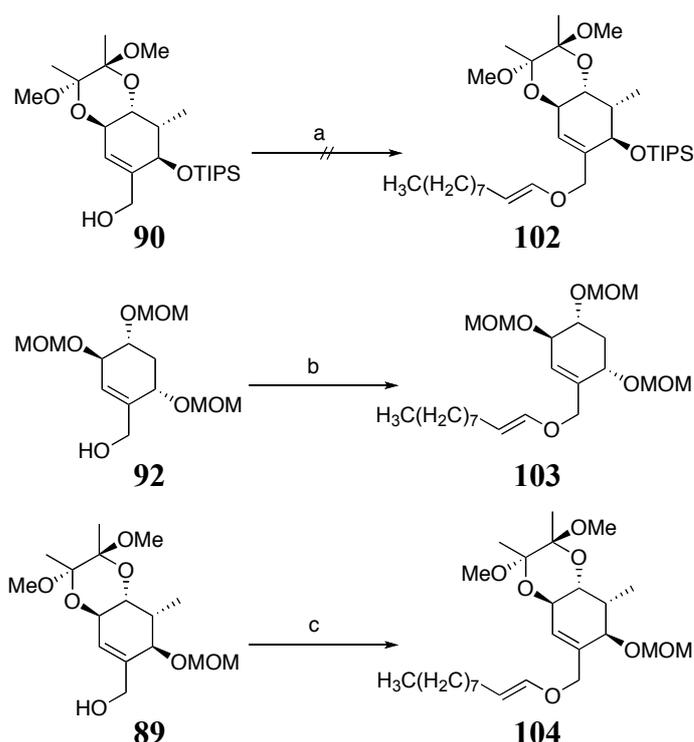


Eintrag	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ [mol%]	DMAP [mol%]	BF_3K -Salz 99 [mol%]	Zeit	Ergebnis
1	10	20	200	24 h	35% Produkt (89% ^[a])
2	100	500	200	30 h	keine Produktbildung (61% reisoliertes Edukt)

Tabelle 3 Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung von Alkohol **100** mit Kaliumtrifluoroborat **99**. [a] Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial.

Erhöhung der Katalysator- bzw. DMAP-Menge und eine längere Reaktionszeit führten zur Zersetzung des Eduktes (Eintrag 2).

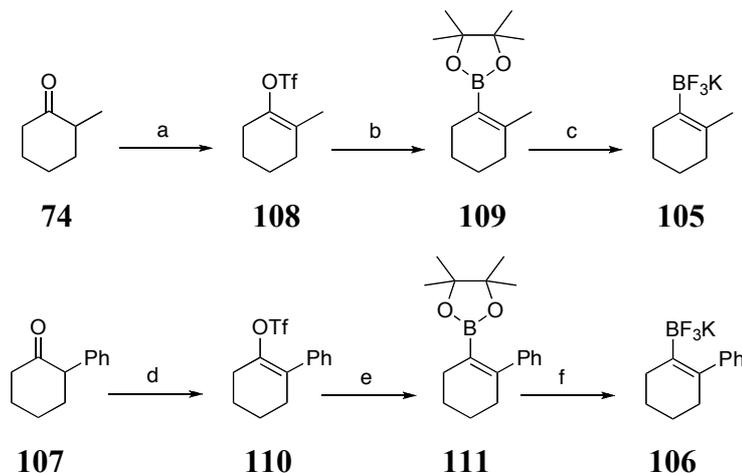
Alkohol **90** mit der sterisch anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe an C14 konnte nicht mit dem BF_3K -Salz **99** zum Allylvinylother **102** umgesetzt werden, während die Reaktion mit dem *tris*-MOM-Ether **92** oder Alkohol **89**, in vergleichbar niedrigen Ausbeuten wie die Reaktion mit Alkohol **100**, die Allylvinylother **103** bzw. **104** lieferte (Schema 18). QUACH beschreibt ebenfalls, dass die C-O-Kupplung sensitiv im Hinblick auf sterische Effekte in Nachbarschaft der primären Hydroxygruppe ist.



Schema 18 Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung der Alkohole **90**, **92** und **89**; Bedingungen: a) Kaliumtrifluoroborat **99**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mol%), DMAP (60 mol%), 4Å-MS, CH_2Cl_2 , O_2 -Atmosphäre, 72 h, RT, keine Reaktion; b) Kaliumtrifluoroborat **99**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (30 mol%), DMAP (60 mol%), 4Å-MS, CH_2Cl_2 , O_2 -Atmosphäre, 40 h, RT, 11%; c) Kaliumtrifluoroborat **99**, $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (50 mol%), DMAP (60 mol%), 4Å-MS, CH_2Cl_2 , O_2 -Atmosphäre, 53 h, RT, 22% (40% Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial).

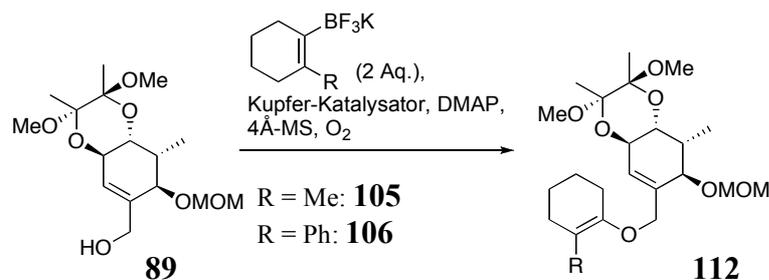
Trotz des geringen Umsatzes, bietet die Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung somit prinzipiell einen möglichen Zugang zu dem benötigten Allylvinylother. Da in der Totalsynthese das Westfragment in ein cyclisches BF_3K -Salz überführt werden müsste, wurde nachfolgend untersucht, ob sich Alkohol **89** auch mit cyclischen BF_3K -Salzen umsetzen lässt. Dazu

wurden zwei Modell-A-Ringe, die Kaliumtrifluorborate **105** und **106** ausgehend von 2-Methylcyclohexanon **74** und 2-Phenylcyclohexanon **107** dargestellt (Schema 19).



Schema 19 Darstellung der Kaliumtrifluorborate **105** und **106** (nicht optimierte Sequenzen); Bedingungen: a) DIPA, Et₂O, Ethylmagnesiumbromid-Lösung, RT, 18 h, dann Zugabe von DMPU, Methylcyclohexanon **74**, 0 °C → RT, 6 h, dann Zugabe von N-Phenyltriflimid, Rückfluss → RT, 24 h, 32%;^[80] b) PdCl₂(PPh₃)₂, PPh₃, Bis(pinakolato)dibor, KOPh, Toluol, 50 °C, 1 h, 81%;^[81] c) KHF₂, Acetonitril, H₂O, RT, 5 h, 18%; d) NaH, DMF, RT, 2 h, dann Zugabe von N-Phenyltriflimid, RT, 18 h, 57%;^[82] e) PdCl₂(PPh₃)₂, PPh₃, Bis(pinakolato)dibor, KOPh, Toluol, 50 °C, 1 h, 64%; f) KHF₂, Acetonitril, H₂O, RT, 4 h, 57%.

Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen konnte mit den cyclischen Kaliumtrifluorboraten **105** und **106** jedoch kein Umsatz erzielt werden (Tabelle 4). Die Edukte konnten reisoliert werden, aber die gewünschten Allylvinylother wurden in keinem Fall detektiert.



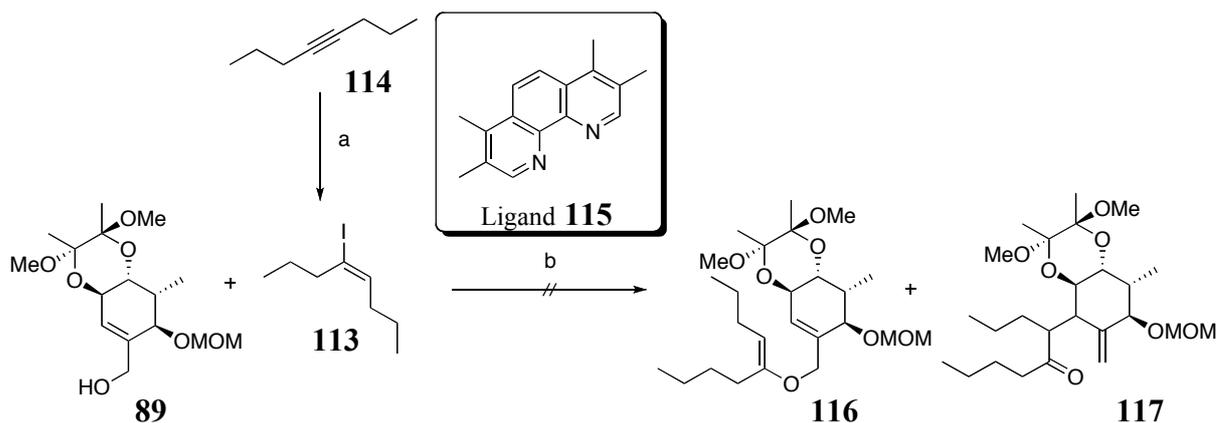
Eintrag	R	Kupfer-Katalysator	DMAP	Lösungsmittel	Zeit	Ergebnis
1	Ph	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (15 mol%)	25 mol%	CH_2Cl_2	48 h	kein Umsatz
2	Me	$\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (20 mol%)	40 mol%	CH_2Cl_2	24 h	kein Umsatz
3	Ph	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (50 mol%)	100 mol%	CH_2Cl_2	48 h	kein Umsatz
4	Ph	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (50 mol%)	100 mol%	Acetonitril	18 h bei RT, dann 72 h bei 70 °C	kein Umsatz

Tabelle 4 Versuche zur Kupfer-katalysierten C-O-Kupplung nach QUACH^[77].

Somit konnte gezeigt werden, dass auch die Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung nach QUACH nicht die Methode der Wahl ist, um die benötigten Allylvinylderivate darzustellen.

4.2.3.2 Kupplung eines primären Alkohols mit Vinyliodiden

BUCHWALD und NORDMANN^[78] beschreiben eine Dominoreaktion, die eine Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung und eine CLAISEN-Umlagerung involviert. Primäre allylische Alkohole werden hierbei mit Vinyliodiden je nach Reaktionsführung zu den Allylvinylderen oder direkt zu den Umlagerungsprodukten umgesetzt. Unter Verwendung der beschriebenen Reaktionsbedingungen wurde Alkohol **89** mit Vinyliodid **113** umgesetzt (Schema 20, Tabelle 5).



Scheme 20 Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung nach BUCHWALD^[78]; Bedingungen: a) Cp_2ZrHCl , I_2 , CH_2Cl_2 , RT, 20 h, 56%;^[83] b) s. Tabelle 5.

Eintrag	Iodid [Äq.]	CuI [mol%]	Ligand 115 [mol%]	Cs_2CO_3 [Äq.]	Atmosphäre, Temperatur, Zeit	Lösungsmittel	Ergebnis
1	1.1	20	40	2	Luft, 80 °C, 5 Tage	Toluol	reisolirtes Edukt, Nebenprodukt: Aldehyd 118
2	1.1	20	40	3	Argon, 80 °C, 18 h	Toluol	71% Aldehyd 118
3	0.5	20	40	4	Argon, 80 °C, 18 h	Toluol	reisolirtes Edukt, Nebenprodukt: Aldehyd 118

Tabelle 5 Versuche zur Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung nach BUCHWALD^[78].

In keinem Fall konnten der intermediäre Allylvinylother **116** oder das Umlagerungsprodukt **117** detektiert werden. Das Edukt wurde meist reisolirt und als Nebenprodukt konnte der Aldehyd **118** (Abbildung 20) isoliert werden.

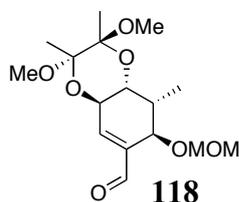
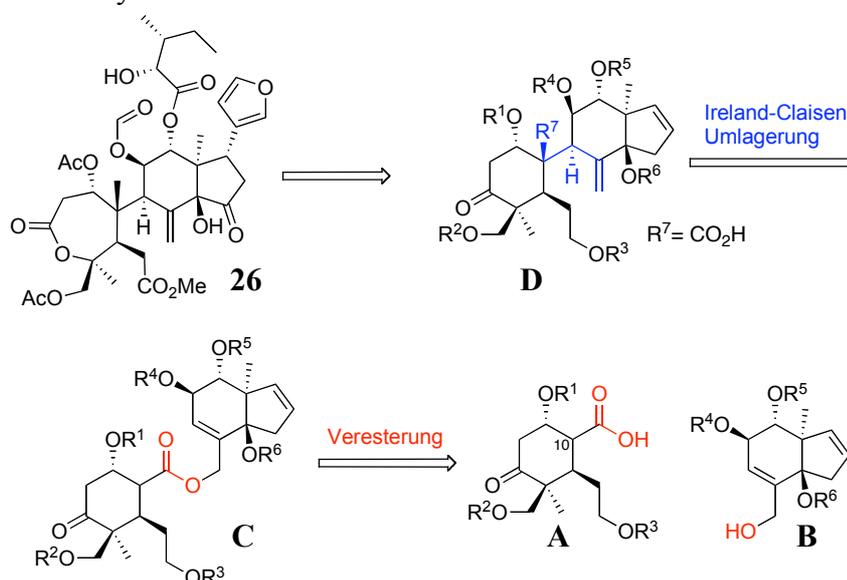


Abbildung 20 Nebenprodukt der Kupfer-katalysierten C-O-Kupplung.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass der erforderliche Allylvinylother demnach weder über nucleophile Substitution im Zuge einer O-Alkylierung, noch durch eine Kupfer-katalysierte C-O-Kupplung zugänglich war, so dass die in Kapitel 4.1 beschriebene Synthesestrategie nicht weiter verfolgt wurde.

4.3 Retrosynthese II

In Kapitel 4.2 wurde anhand der Modellstudien gezeigt, dass die in Kapitel 4.1 beschriebene Synthesestrategie nicht realisiert werden konnte, da der erforderliche Allylvinylether, welcher als Vorläufer für die CLAISEN-Umlagerung benötigt wird, nicht zugänglich war. Als alternative Retrosynthese wurde daher eine Route gewählt, in der eine IRELAND-CLAISEN-Umlagerung als Schlüsselschritt involviert ist (Schema 21). Vorteil dieser Strategie ist, dass West- **A** und Ostfragment **B** in einer einfachen Veresterungsreaktion miteinander verknüpft werden können und die generelle Synthesestrategie zur Darstellung von West- und Ostfragment kaum verändert werden muss. Lediglich an C10 des Westfragmentes **A** muss nun anstatt eines Methylsubstituenten eine Carbonsäurefunktionalität installiert werden.



Schema 21 Retrosynthese II: IRELAND-CLAISEN-Umlagerung als Schlüsselschritt.

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung von O-Trialkylsilylketenacetalen zu γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren wurde erstmals 1972 von IRELAND beschrieben^[84] und findet seitdem breite Anwendung in der Synthese komplexer Naturstoffe^[45-47]. Die intermediären Silylketenacetale können leicht durch Abfangen des Enolates eines allylischen Esters mit einem Trialkylsilylchlorid oder -triflat dargestellt werden und müssen vor der Umlagerung nicht isoliert werden. Die IRELAND-Variante der CLAISEN-Umlagerung verläuft unter milderen Bedingungen als die CLAISEN-Umlagerung, was durch den stark nucleophilen Charakter des Enolates erklärt werden kann (Abbildung 21)^[45].

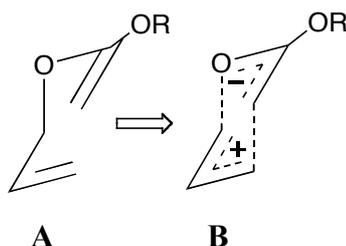
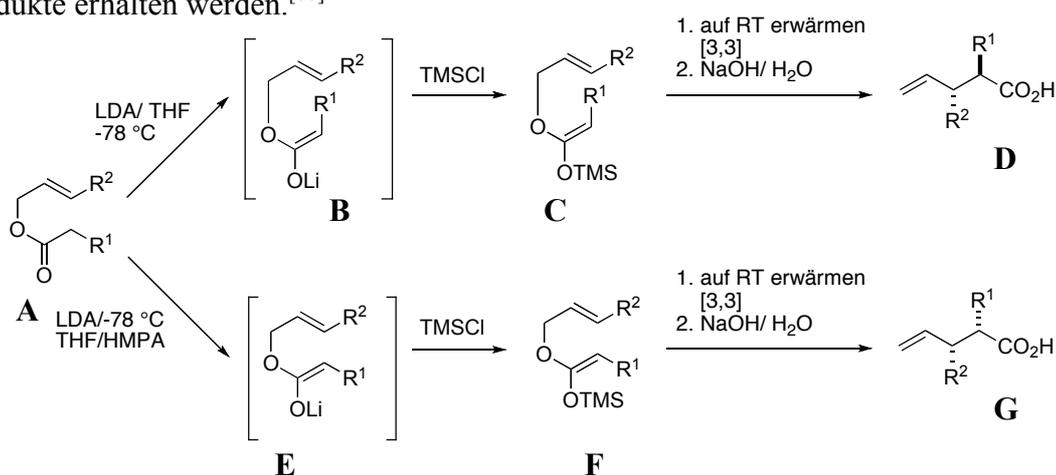


Abbildung 21^[45] Sesselförmiger Übergangszustand der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung; Aufteilung in ein nucleophiles allylisches Esterenolat-Fragment und ein elektrophiles allylisches Kohlenwasserstoff-Fragment.

Durch die hochgeordneten sechsgliedrigen Übergangszustände können mit der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung hohe Stereoselektivitäten erzielt werden. Die „einfache Diastereoselektivität“ wird durch zwei Faktoren bestimmt: (1) die Geometrie des Silylketenacetals und (2) durch den Übergangszustand (Wanne oder Sessel)^[46]. Analog zu CLAISEN-Umlagerungen wird in acyclischen Systemen meist ein sesselförmiger Übergangszustand durchlaufen, während die Umlagerung cyclischer Systeme sowohl über sesselförmige als auch über wannenförmige Übergangszustände verlaufen kann. (*E*)- oder (*Z*)-Silylenolether können durch Wahl der entsprechenden Reaktionsbedingungen selektiv dargestellt werden (Schema 22).^[53, 85] Deprotonierung mit LDA/THF liefert das kinetisch bevorzugte (*Z*)-Esterenolat (**B**), während das (*E*)-Esterenolat (**E**) in Anwesenheit von THF/HMPA gebildet wird. Entsprechend können somit ausgehend von acyclischen Allylestern selektiv je nach Wahl der Reaktionsbedingungen *anti*- oder *syn*-substituierte Produkte erhalten werden.^[86]



Schema 22^[86] Einfluss der Reaktionsbedingungen auf die Diastereoselektivität in der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung.

IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen können durch Übergangsmetallkomplexe^[87] sowie durch Lewis-Säuren^[88] und -Basen (z.B. Phosphine^[89]) katalysiert werden. Hohe

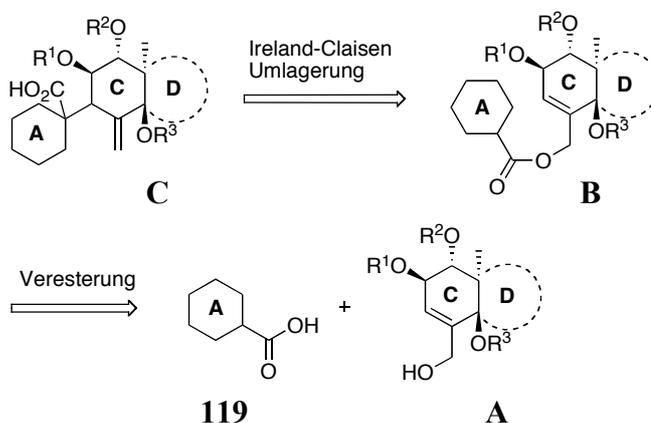
Enantioselektivitäten können durch den Einsatz chiraler Auxiliare, z.B. Borreagenzien^[90], oder chiraler Katalysatoren erzielt werden^[45, 48, 51, 54].

In cyclischen Systemen ist der stereoelektronisch kontrollierte axiale Angriff des Silylketenacetals auf die Doppelbindung gegenüber der äquatorialen C-C-Bindungsknüpfung stark bevorzugt^[91]. Aufgrund des komplexen Umlagerungsvorläufers konnte zu Beginn der Synthese jedoch nicht vorausgesagt werden, über welchen Übergangszustand die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung verlaufen würde. Entsprechend sollte zunächst durch Modellstudien evaluiert werden, ob die Synthesestrategie zu realisieren ist und die Umlagerungsprodukte in guten Ausbeuten mit der gewünschten Stereoselektivität erhalten werden können.

4.4 Modellstudien II

4.4.1 Retrosynthese

Um zu untersuchen, ob die in Kapitel 4.3 beschriebene Synthesestrategie, die eine IRELAND-CLAISEN-Umlagerung als Schlüsselschritt vorsieht, zu realisieren ist, sollte dieser Schlüsselschritt zunächst an einem Modellsystem eruiert werden. Als Kupplungspartner für die Veresterung wurden die kommerziell erhältliche Cyclohexylcarbonsäure **119**, sowie das bereits in 4.2.2 beschriebene C-D-Modellsystem **A** ausgewählt.

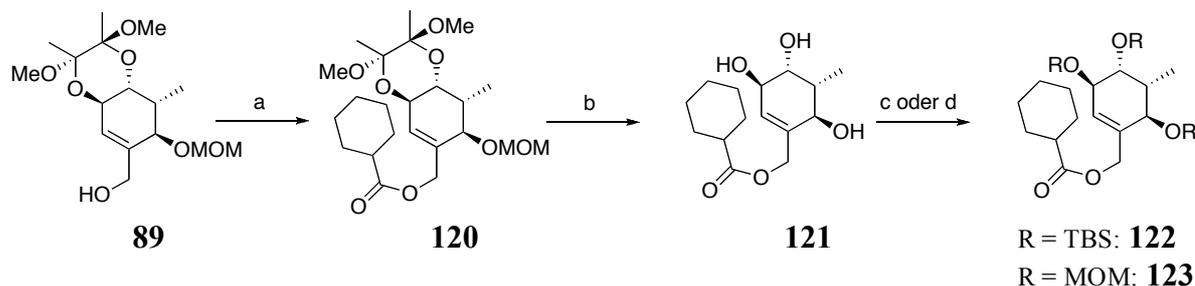


Schema 23 Retrosynthese: Modellstudien II.

4.4.2 Synthese der Umlagerungsvorläufer

Alkohol **89** wurde mit Cyclohexylcarbonsäure **119** unter Verwendung von DCC und einer katalytischen Menge DMAP zum Ester **120** umgesetzt (Schema 24). Um den Einfluss der Schutzgruppen an C11, C12 und C14 auf Stereoselektivität und Umsatz in der IRELAND-

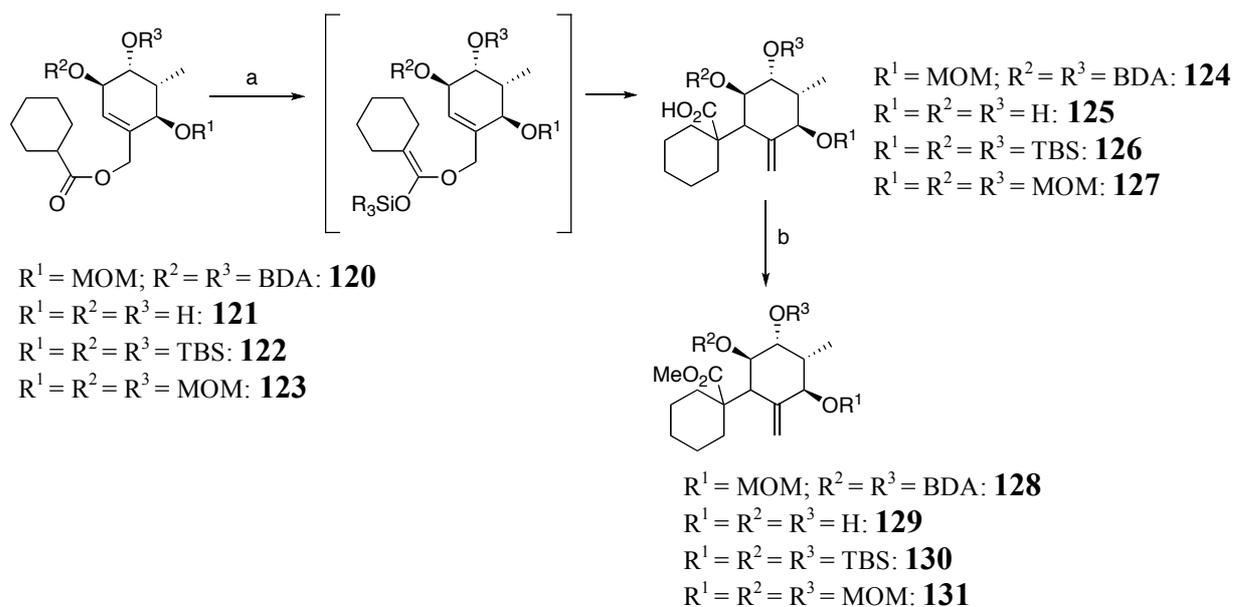
CLAISEN-Umlagerung zu untersuchen, wurden zusätzlich die Allylester **121**, **122** und **123** dargestellt.



Schema 24 Synthese der Umlagerungsvorläufer **120**, **121**, **122** und **123**; Bedingungen: a) DCC, DMAP, Cyclohexylcarbonsäure, CH₂Cl₂, RT, 4 h; b) TFA/H₂O (v/v = 3:1), RT, 5 min, 73% (2 Stufen); c) Synthese von **123**: DIPEA, MOMCl, CH₂Cl₂, 40 °C, 15 h, 86%; d) Synthese von **122**: Imidazol, TBSCl, DMF, RT, 21 h, 45%.

4.4.3 Modell-IRELAND-CLAISEN-Umlagerung

Im Folgenden wurde die [3,3]-sigmatrope Umlagerung der vier Modell-Umlagerungsvorläufer **120**, **121**, **122** und **123** untersucht. Hierzu wurden die Allylester in Toluol gelöst, mit KHMDS oder LiHMDS deprotoniert, um nach dem Abfangen des Enolats mit TMSCl bzw. TBSOTf, das intermediäre Silylketenacetal zu erhalten. Die Reaktionslösung wurde anschließend auf 85 °C erhitzt, um die Umlagerung zu induzieren (Schema 25, Tabelle 6).



Schema 25 Modell-IRELAND-CLAISEN-Umlagerung; Bedingungen: a) Base, Toluol, 2 h bei -78 °C gerührt, dann Zugabe von R₃SiX (X = Cl, OTf), 5 min bei -78 °C, dann stufenlos auf 85 °C erhitzt und für die in Tabelle 6 angegebene Zeit bei 85 °C gerührt; b) TMSCHN₂, MeOH, 15 min, RT. Verwendete Reagenzien: s. Tabelle 6.

Eintrag	Umlagerungs- vorläufer	Base	R ₃ SiX	Zeit (1. Stufe)	Ergebnis
1	120	1.5 Äq. KHMDS	2 Äq. TMSCl	20 h	Spaltung des Esters
2	120	1.5 Äq. LiHMDS	1 Äq. TBSOTf	5 Tage	Spaltung des Esters
3	121	5 Äq. KHMDS	7 Äq. TMSCl	18 h	kein Umsatz
4	122	2.2 Äq. KHMDS	2.5 Äq. TMSCl	3.5 Tage	51% (über 2 Stufen)
5	123	2.2 Äq. KHMDS	2.5 Äq. TMSCl	20 h	48% (über 2 Stufen)

Tabelle 6 Modell-IRELAND-CLAISEN-Umlagerung.

Esterderivat **120** mit der rigiden Butan-2,3-diacetal-Schutzgruppe an C11 und C12 (Tabelle 6, Einträge 1 und 2) ließ sich nicht umlagern; unter den angegebenen Reaktionsbedingungen kam es lediglich zur Spaltung des Esters. Triol **121** (Tabelle 6, Eintrag 3) sollte *in situ* im Zuge der Silylketenacetal-Bildung als *tris*-TMS-Ether geschützt werden, ein umgelagertes Produkt konnte jedoch nicht detektiert werden. Sowohl der sterisch anspruchsvolle Umlagerungsvorläufer **122** (Tabelle 6, Eintrag 4) als auch der *tris*-MOM-Ether **123** (Tabelle 6, Eintrag 5) konnten unter den beschriebenen Reaktionsbedingungen in die Carbonsäuren **126** bzw. **127** überführt werden. Um die Isolierung der Umlagerungsprodukte zu vereinfachen, wurden die erhaltenen Carbonsäuren ohne Aufreinigung mit TMSCHN₂ in die entsprechenden Methylester überführt. In dieser nicht optimierten Sequenz konnten somit die ersten beiden Umlagerungsprodukte in moderaten Ausbeuten erhalten werden. Das Diastereomerenverhältnis wurde in diesen ersten Testreaktionen nicht bestimmt, es bildete sich jedoch in beiden Fällen ein Hauptdiastereomer in großem Überschuss. 1D-nOe-Experimente (Abbildung 19) sowie die Kopplungskonstanten $J_{H9,H11} = 0$ Hz (breites Singulett für H-9) lassen darauf schließen, dass in beiden Umlagerungen das gewünschte Diastereomer als Hauptdiastereomer gebildet wurde ((*S*)-Konfiguration an C9).

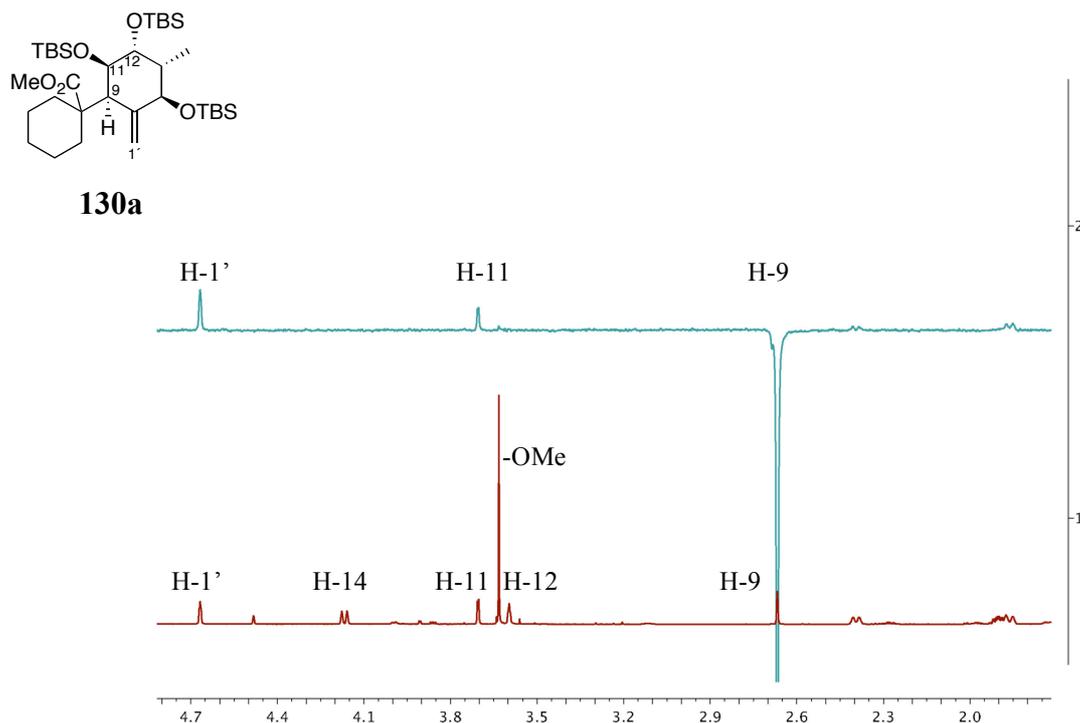


Abbildung 22 Repräsentatives 1D-nOe-Spektrum des Methylesters **130a**. nOe-Kontakte zwischen H-9 (angeregtes Proton), H-11 und H-1'.

Wie einleitend beschrieben, zeigte IRELAND^[91] in analogen Umlagerungen von Cyclohexenylacetaten, dass der axiale Angriff gegenüber der äquatorialen C-C-Bindungsknüpfung stark bevorzugt ist. Die NMR-Analyse des Umlagerungsvorläufers **122** zeigte, dass die Kopplungskonstante zwischen H-11 und H-12 7.2 Hz beträgt, während $J_{H_{12}/H_{13}} = 3.8$ Hz ist (Abbildung 23). Entsprechend liegt der Umlagerungsvorläufer in einer Konformation vor, in der die sterisch anspruchsvollen OTBS-Gruppen an C11 und C12 äquatoriale Positionen einnehmen, während die OTBS-Gruppe an C14 axial steht, um eine A^{1,2}-allylische Spannung zu vermeiden. In Analogie zu den Studien von IRELAND ist der axiale Angriff des Silylketenacetals auf die Doppelbindung in den Umlagerungen von **122** und **123** stark bevorzugt, so dass hauptsächlich das gewünschte Diastereomer gebildet wird.

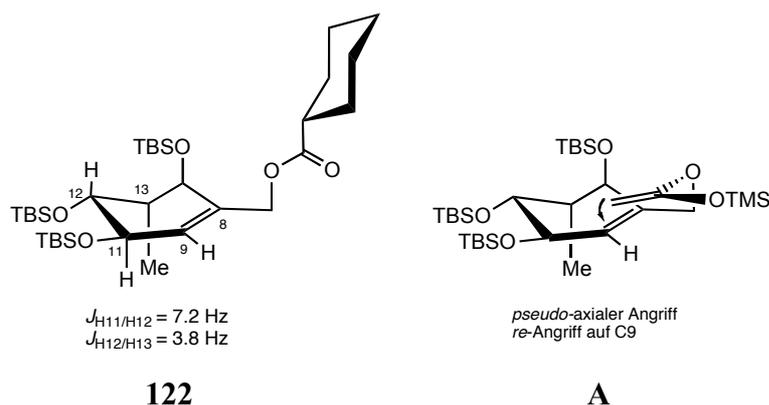
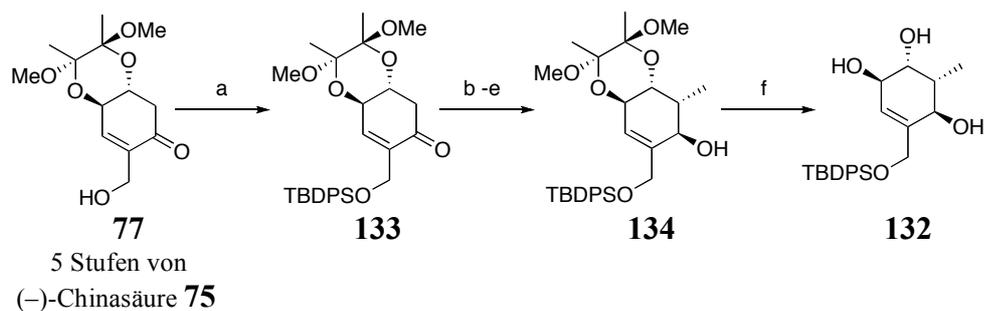


Abbildung 23 Konformation des Umlagerungsvorläufers **122** und möglicher Übergangszustand (**A**) der [3,3]-sigmatropen Umlagerung. In **A** ist der Cyclohexyrling aus Gründen der besseren Übersicht weggelassen worden.

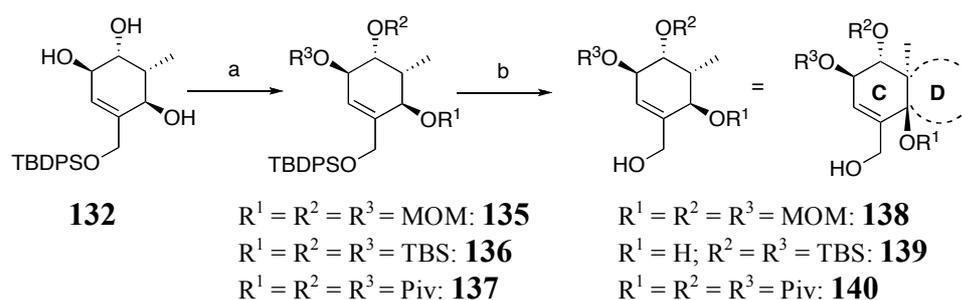
4.4.4 Optimierte Synthese des C-D-Modellsystems

Um die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung hinsichtlich Stereoselektivität und Umsatz näher zu untersuchen, sollten verschiedene Schutzgruppen an C11, C12 und C14 eingeführt werden und cyclische sowie acyclische Modell-Westfragmente mit dem C-D-Modellsystem verknüpft werden. Um effektiven Zugang zu verschiedenen Umlagerungsvorläufern zu erhalten, musste die Schutzgruppenstrategie modifiziert werden. In Kapitel 4.4.3 wurde gezeigt, dass Derivate mit einer BDA-Schutzgruppe an C11 und C12 in der sigmatropen Umlagerung nicht umgesetzt werden konnten (Schema 25, Tabelle 6). Die BDA-Schutzgruppe sollte deswegen selektiv vor der Veresterung mit den Modell-Westfragmenten abgespalten werden, um an diesen Positionen im Folgenden andere Schutzgruppen einführen zu können. Eine selektive Entschützung des Butan-2,3-diacetals ist in Anwesenheit eines primären TBS-Ethers aufgrund der stark sauren Spaltungsbedingungen nicht möglich. Entsprechend wurde an C1' ein TBDPS-Ether eingeführt, der unter sauren Bedingungen stabiler ist. Ausgehend von (–)-Chinasäure **75** konnte Triol **132** somit in 11 Stufen erhalten werden (Schema 26).



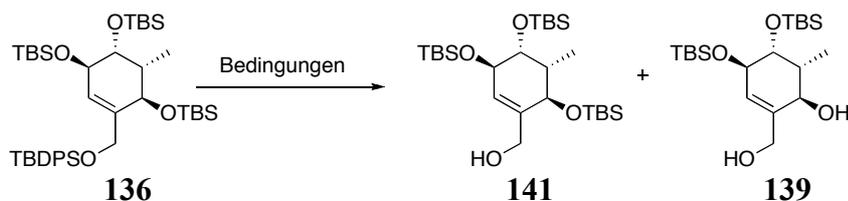
Schema 26 Synthese von Triol **132**; Bedingungen: a) TBDPSCI, DMAP, Et₃N, CH₂Cl₂, 0 °C → RT, 18 h, 93%; b) LiHMDS, MeI, THF/DMPU (v/v 10:1), -78 °C → 0 °C, 1.5 h, 98%, *de* = 100%; c) NaBH₄, CeCl₃·7H₂O, MeOH, 0 °C, 15 min, 86%, *de* = 100%; d) PPh₃, *para*-Nitrobenzoesäure, DEAD, Toluol, RT, 15 h; e) MeOH, gesättigte, wässrige K₂CO₃-Lösung, Et₂O, RT, 2 h, 85% (über 2 Stufen); f) TFA/H₂O (v/v 10:1), RT, 10 min, 85%.

Triol **132** konnte im Folgenden in den *tris*-MOM-Ether **135**, den *tris*-TBS-Ether **136** und den *tris*-Piv-Ester **137** überführt werden (Schema 27).



Schema 27 Synthese der Modellsysteme **138**, **139** und **140**; Bedingungen: a) für **135**: DIPEA, MOMCl, NaI, THF, Rückfluss, 4.5 h, 98%; für **136**: TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 18 h, 92%; für **137**: PivCl, DMAP, Pyridin, RT, 4 Tage, 78%; b) für **138**: TBAF, THF, RT, 2 h, 95%; für **139**: 10% NaOH-MeOH, Rückfluss, 6.5 h, 72%; für **140**: HF·Pyridin, THF, RT, 24 h, 71%.

Die darauf folgende TBDPS-Entschützung verlief im Fall des *tris*-MOM-Ethers **135** und des *tris*-Piv-Esters **137** unproblematisch. Eine selektive Entschützung des primären TBDPS-Ethers in Gegenwart der drei sekundären TBS-Ether in **136** war unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht möglich (Tabelle 7), vermutlich weil es nach der Entschützung des primären TBDPS-Ethers, begünstigt durch einen sechsgliedrigen Übergangszustand, zu einer Silyl-Migration der benachbarten C14-TBS-Schutzgruppe kommt.



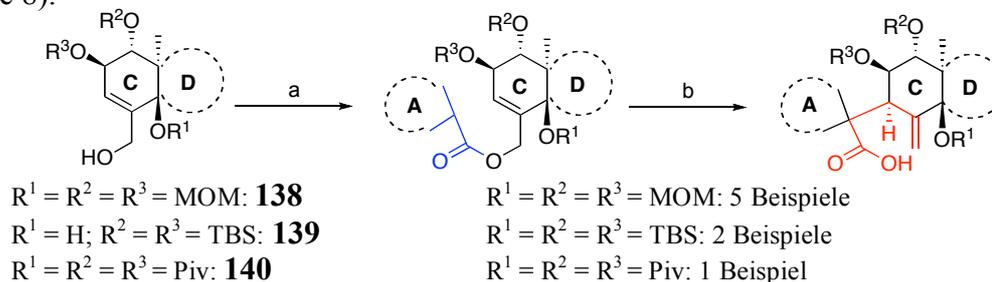
Eintrag	Bedingungen	141	139
1	TAS-F, DMF, 0 °C, 2 h, dann 3 h bei RT	-	64%
2	10% NaOH-MeOH, Rückfluss, 6.5 h	-	72%
3	TBAF/ AcOH (v/v 1:1), THF, RT, 24 h	n.b.	n.b.

Tabelle 7 Versuche zur selektiven TBDPS-Entschützung von **136**; n.b. = nicht bestimmt; unter den Reaktionsbedingungen aus Eintrag 3 wurde ein Produktgemisch aus TBS- und TBDPS-entschützten Produkten detektiert.

Somit konnten drei verschiedene C-D-Modellsysteme erhalten werden, die nach Veresterung mit Modell-Westfragmenten mehrere Umlagerungsvorläufer lieferten.

4.4.5 Modell-IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen II

Die C-D-Modellsysteme **138**, **139** und **140** wurden mit verschiedenen kommerziell erhältlichen cyclischen und acyclischen Carbonsäuren verestert und nachfolgend durch eine IRELAND-CLAISEN-Umlagerung in die Carbonsäuren **142-150** überführt (Schema 28, Tabelle 8).



Schema 28 Veresterung des Modellsysteme **138**, **139** und **140** mit Modell-Westfragmenten und anschließende IRELAND-CLAISEN-Umlagerung; generelle Bedingungen: a) für **138** und **140**: EDC·HCl, DMAP, Carbonsäure, CH_2Cl_2 , RT, 15 – 22 h, Ausbeuten: 81% – quant.; für **139**: i) EDC·HCl, DMAP, Carbonsäure, CH_2Cl_2 , RT, 15 – 22 h, Ausbeuten: 79 – 81%; ii) Imidazol, TBSCl, DMAP, DMF, Ausbeuten: 96%; b) KHMDS, Toluol, 2 h bei -78 °C gerührt, dann Zugabe von TMSCl, 15 min bei -78 °C, dann stufenlos auf 85 °C erhitzt und über Nacht bei 85 °C gerührt, Ausbeuten: 75% – quant., *de* = 72 – 100% (s. Tabelle 8).

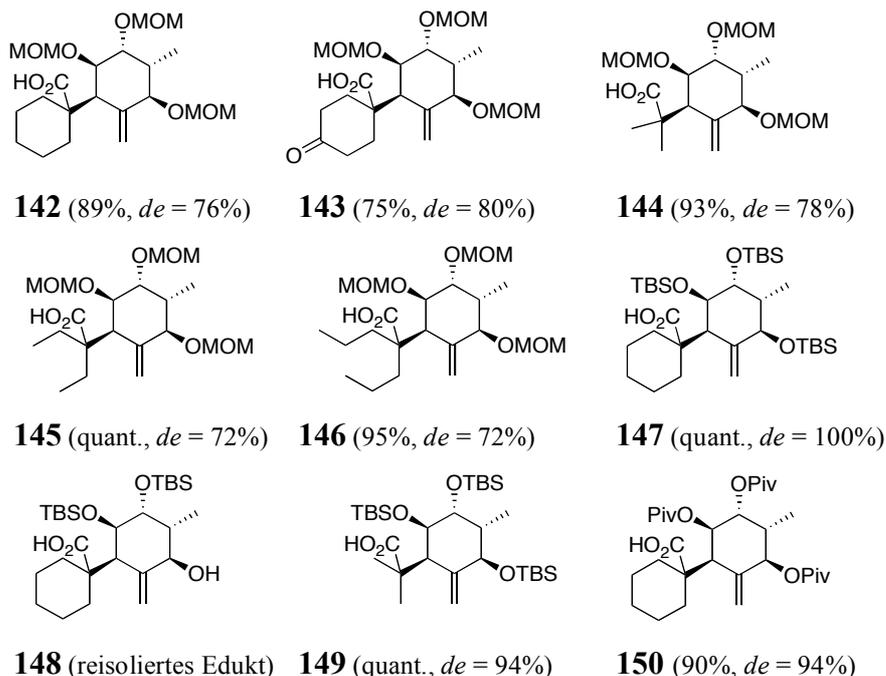


Tabelle 8 Isolierte Carbonsäuren **142** - **150**. Das Diastereomerenverhältnis wurde aus dem ¹H-NMR bestimmt. Die Konfiguration wurde durch 1D-nOe-Experimente und Kopplungskonstanten ermittelt.

In allen Umlagerungen konnten sehr gute Ausbeuten erzielt werden, allerdings wurde erneut beobachtet, dass in Anwesenheit einer freien Hydroxygruppe eine Umlagerung nicht erzielt werden kann (vgl. Tabelle 6, Eintrag 3). Je größer der sterische Anspruch der Schutzgruppen (MOM < Piv < TBS) ist, desto höher ist der Anteil des aus dem axialen Angriff des Silylketenacetals resultierenden Hauptdiastereomers. Vermutlich stabilisieren größere Schutzgruppen an C11, C12 und C14 die in Abbildung 23 gezeigte Konformation des Cyclohexens, während kleinere Schutzgruppen ein „Umflippen“ des Sechsrings zulassen.

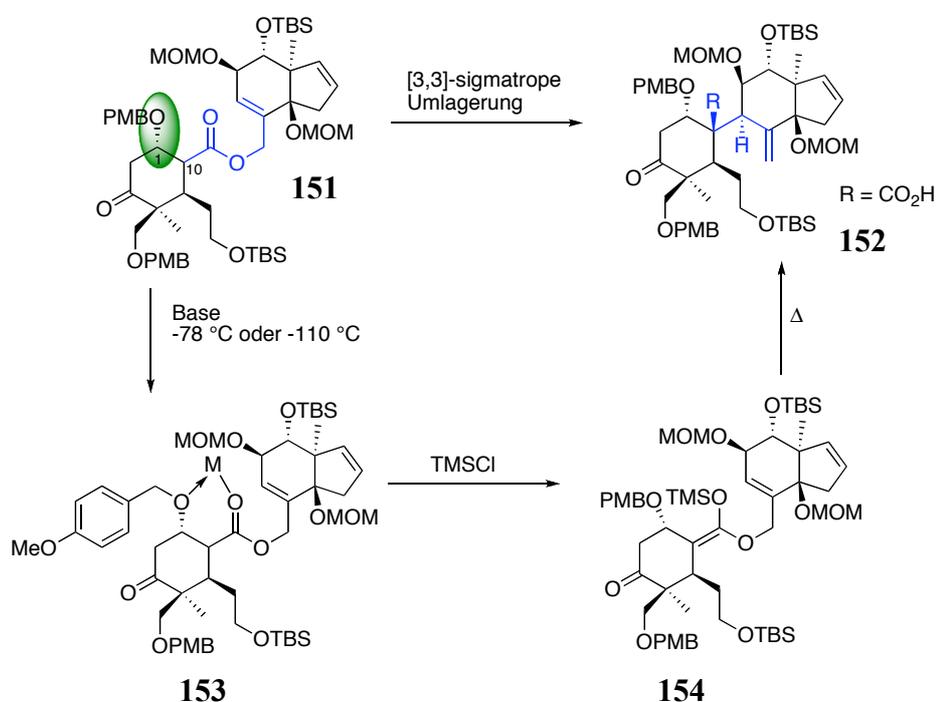
Die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung konnte in Anwesenheit einer Keto-Funktionalität durchgeführt werden. Intermediär wurden bei der Umlagerung zur Carbonsäure **143** Silylenolether und Silylketenacetal gebildet, wobei die Keto-Funktionalität durch saure Aufarbeitung nach der sigmatropen Umlagerung wieder freigesetzt werden konnte.

Hinsichtlich Ausbeute und Diastereoselektivität war zwischen den Umlagerungen mit acyclischen Derivaten und denen mit einem sechsgliedrigen Modell-A-Ring kein Unterschied zu beobachten.

4.4.6 Modellstudien mit β -substituiertem Allylester

4.4.6.1 Vorbemerkungen

Nachdem gezeigt werden konnte, dass der Schlüsselschritt, die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung, der geplanten Syntheseroute im Modellsystem in guten Ausbeuten zu dem gewünschten Diastereomer führte, sollten im Folgenden Bedingungen gefunden werden, um einen β -substituierten Allylester (Umlagerungsvorläufer mit einem C1-substituierten Modell-A-Ring) in einer [3,3]-sigmatropen Umlagerung umzusetzen. Dies ist im Hinblick auf die Totalsynthese von Prieurianin (**26**), bei der an C1 eine OPMB-Substitution vorgesehen ist, (Schema 29) von großer Bedeutung. Zudem würden Modellstudien mit einem chiralen Modell-A-Ring erste Erkenntnisse über die Stereochemie an C10 liefern.



Schema 29 IRELAND-CLAISEN-Umlagerung mit einem β -Substituenten mit freiem Elektronenpaar.

β -Substituenten mit einem freien Elektronenpaar können nach Zugabe der Base an das Enolat-Metall koordinieren und somit sechsgliedrige Chelat-Ringe bilden (Chelat-CLAISEN-Umlagerung).^[46] Die Chelatbildung erzeugt hohe Selektivitäten im Hinblick auf die (*Z*)-Enolatbildung und stabilisiert das Enolat, was eine direkte sigmatrope Umlagerung des Metall-enolates möglich macht. Durch Silylierung zum Silylketenacetal kann jedoch eine größere Stabilisierung des intermediären Enolats erzielt werden und das Erhitzen des Reaktionsgemisches ohne Zersetzung des Enolats ermöglicht werden. Da in den

vorangegangenen Modellstudien festgestellt wurde, dass ein *Re*-Seitenangriff auf C9 stark bevorzugt ist und in einer Chelat-CLAISEN-Umlagerung ein (*Z*)-Enolat stabilisiert wird, kann durch die Untersuchung der relativen Stereochemie zwischen C1 und C10 der Umlagerungsprodukte auf den Übergangszustand (Wanne oder Sessel) rückgeschlossen werden.

Prinzipiell können β -Alkoxy-, β -Hydroxy- und β -Ketoester in [3,3]-sigmatropen Umlagerungen umgesetzt werden. Es gibt in der Literatur allerdings nur wenige Beispiele von IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen mit β -Alkoxyestern^[46], vermutlich aufgrund von möglichen unerwünschten Nebenreaktionen, wie vor allem die Eliminierung des β -Substituenten nach der Zugabe der Base (Abbildung 24). In einem *syn*-substituierten β -Alkoxyester sollte die β -Eliminierung vermutlich schneller auftreten, da das Proton und die Abgangsgruppe *anti*-periplanar stehen.

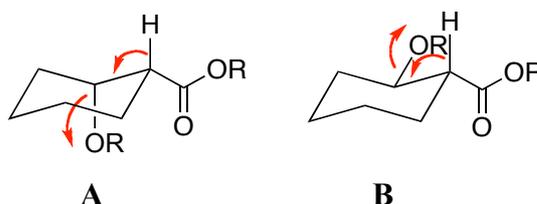


Abbildung 24 β -Eliminierung der Alkoxygruppe in *syn*- (**A**) und *anti*-substituierten (**B**) β -Alkoxyestern.

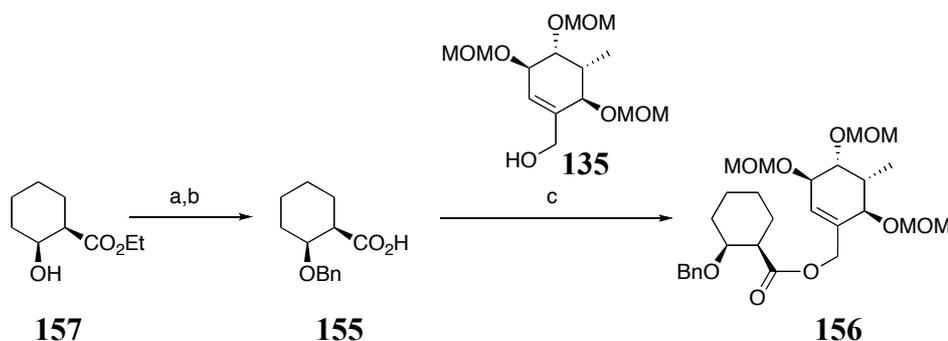
Niedrige Temperaturen ($-110\text{ }^{\circ}\text{C}$ bis $-95\text{ }^{\circ}\text{C}$) bei der Deprotonierung und eine Reaktionsführung, bei der der Ester zu einem gekühlten LDA/TMSCl- NET_3 -Gemisch in THF und HMPA gegeben wird, erwiesen sich als vorteilhaft, um die Eliminierung zu unterdrücken.^[92]

Durch die Verwendung von β -Hydroxyestern kann die Eliminierung ausgeschlossen werden, da diese in einer dianionischen CLAISEN-Umlagerung (ohne Zusatz von SiR_3X) umgesetzt werden können.^[93, 94] Es gibt aber auch Beispiele, in denen β -Hydroxyester nach Deprotonierung mit TMSCl versetzt werden und somit *in situ* TMS-Ether und Silylketenacetal gebildet werden.^[93] Durch die Bildung des TMS-Ethers kann in diesem Fall allerdings wieder die unerwünschte Eliminierung auftreten.

[3,3]-sigmatrope Umlagerungen von β -Ketoestern werden als CARROLL-Umlagerungen bezeichnet. Die anfänglich gebildete β -Ketosäure kann leicht zum γ,δ -ungesättigten Keton decarboxylieren, was im Allgemeinen durch Veresterung oder intramolekulare Lactonisierung der β -Ketosäure bei niedrigen Temperaturen vermieden werden kann.^[86]

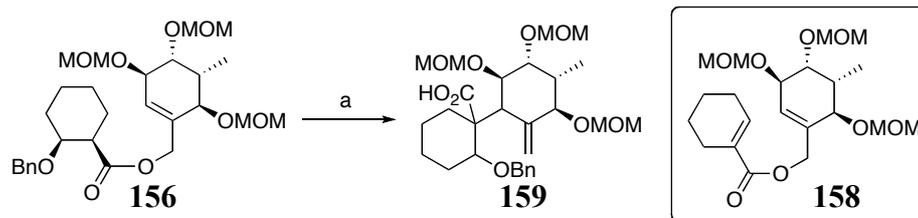
4.4.6.2 Synthese der Umlagerungsvorläufer und [3,3]-sigmatrope Umlagerung

Durch Veresterung des Alkohols **135** mit der Carbonsäure **155**^[95] konnte der *syn*-substituierte allylische β -Alkoxyester **156** erhalten werden (Schema 30).



Schema 30 Synthese des *syn*-substituierten β -Alkoxyesters **156**; Bedingungen: a) Benzyltrichloracetimidat, Cyclohexan, CH₂Cl₂, TfOH, 0 °C → RT, 1.5 h, 88%^[95]; b) LiOH, EtOH, RT, 20 h, 69%^[95]; c) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 21 h, 95%.

Unter den Reaktionsbedingungen, die für die in Kapitel 4.4.5 beschriebenen IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen verwendet wurden (Eintrag 1, Tabelle 9), konnte nur das Eliminierungsprodukt **158** isoliert werden. Im Folgenden wurden verschiedene Reaktionsbedingungen untersucht. Weder der Einsatz des polaren Lösungsmittels THF oder eines THF/DMPU^[79]-Gemischs (Einträge 3 und 4), noch die Verwendung unterschiedlicher Basen (LDA oder LiHMDS; Einträge 2-5) führte zur gewünschten [3,3]-sigmatropen Umlagerung. Bei den in Kapitel 4.7.2.2 beschriebenen IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen konnte beobachtet werden, dass ein graduelles Erwärmen der Reaktionsmischung eine wichtige Rolle bei der Vermeidung unerwünschter Nebenreaktionen spielt. Bei graduellem Erwärmen der Reaktionsmischung (Eintrag 5) konnte lediglich das Eliminierungsprodukt **158** isoliert werden.

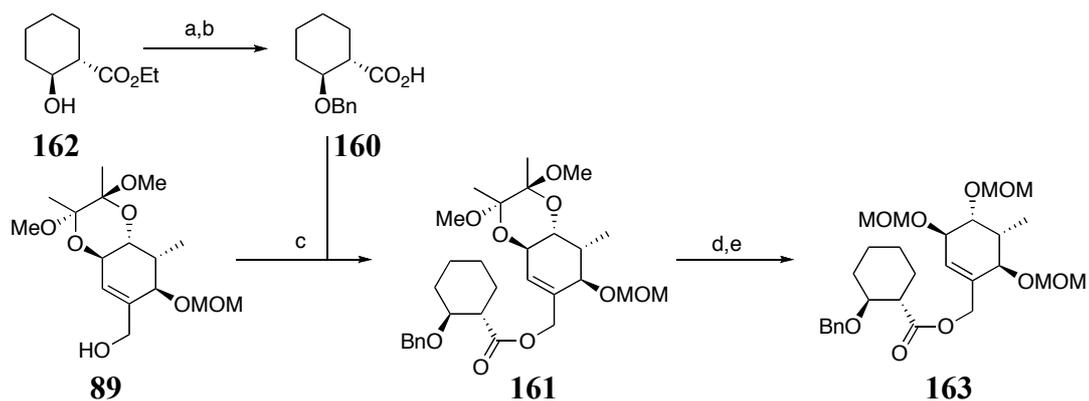


Schema 31 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des β -Alkoxyesters **156**; Bedingungen: a) s. Tabelle 9.

Eintrag	Base	TMSCl	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	KHMDS (3 Äq.)	3.5 Äq.	Toluol	-78 °C → RT → 85 °C	20 h bei 85 °C	Eliminierungsprodukt 158
2	LiHMDS (2 Äq.)	2.5 Äq.	THF	-78 °C → RT → 60 °C	17 h bei 60 °C	kein Umsatz
3	LDA (2 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (3.5 Äq., v/v = 1:1)	THF/DMPU	-100 °C → RT → 60 °C	4 Tage bei 60 °C	Eliminierungsprodukt 158
4	LDA (2 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (20 Äq., v/v = 1:1)	THF/DMPU	-100 °C → RT → 60 °C	2 Tage bei 60 °C	Eliminierungsprodukt 158
5	LiHMDS (3 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (20 Äq., v/v = 1:1)	Toluol	1 h bei -78 °C, dann in 6 h → 65 °C	19 h bei 65 °C	Eliminierungsprodukt 158

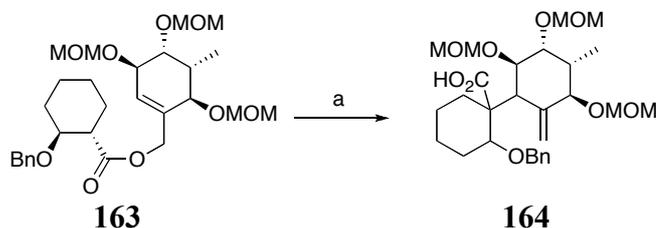
Tabelle 9 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des β -Alkoxyesters **156**; Bemerkungen: Einträge 1-4: zur Temperaturführung: nach der Zugabe der Base 1 h bei -78 °C bzw. -100 °C gerührt, dann auf RT erwärmen lassen und anschließend direkt auf 60 °C bzw. 85 °C erwärmt; Eintrag 3: kommerziell erhältliche LDA-Lösung verwendet; Eintrag 4: LDA-Lösung frisch hergestellt.

Wie einleitend beschrieben, sollte in einem *anti*-substituierten β -Alkoxyester die Eliminierung des Alkoxy substituenten langsamer erfolgen. Ausgehend von Alkohol **89** konnte durch Veresterung mit Carbonsäure **160**^[95] das *anti*-substituierte Modellsystem **161** erhalten werden (Schema 32).^[96] Nachfolgend wurde das Butan-2,3-diacetal sauer gespalten und die freien Hydroxygruppen als MOM-Ether geschützt.



Schema 32 Synthese des *anti*-substituierten β -Alkoxyesters **163**; Bedingungen: a) Benzyltrichloracetimidat, Cyclohexan, CH_2Cl_2 , TfOH, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 1.5 h, 88%^[95]; b) LiOH, MeOH, RT, 20 h, 41%^[95]; c) DCC, DMAP, CH_2Cl_2 , RT, 5 h, 96%; d) TFA/ CH_2Cl_2 / H_2O ($v/v/v = 6:6:1$), Diol: 63%, Triol: 14%; e) DIPEA, MOMCl, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 18 h, 93%.

Unter den etablierten Reaktionsbedingungen konnte nur das Eliminierungsprodukt **158** isoliert werden (Schema 33, Tabelle 10). Die unerwünschte Alkoxyeliminierung scheint auch mit einem *anti*-substituierten β -Alkoxyester schneller zu verlaufen als die sigmatrope Umlagerung.



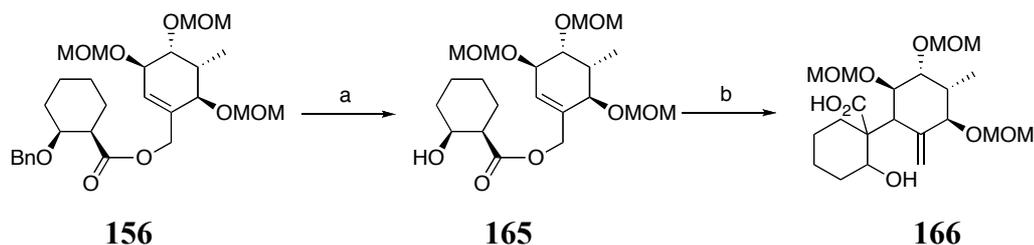
Schema 33 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des β -Alkoxyesters **163**; Bedingungen: a) s. Tabelle 10.

Eintrag	Base	TMSCl	Lösungsmittel	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	LiHMDS (3 Äq.)	TMSCl/ NEt_3 (20 Äq., $v/v = 1:1$)	Toluol	1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann in 6 h $\rightarrow 65\text{ }^\circ\text{C}$	18 h bei $65\text{ }^\circ\text{C}$	Eliminierungsprodukt 158
2	LiHMDS (1 Äq.)	TMSCl/ NEt_3 (20 Äq., $v/v = 1:1$)	Toluol	1 h bei $-78\text{ }^\circ\text{C}$, dann in 4 h $\rightarrow \text{RT}$	1.5 h bei RT	Eliminierungsprodukt 158 / Edukt (ca. 4:1 ^[a])

Tabelle 10 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des β -Alkoxyesters **163**. [a] aus dem $^1\text{H-NMR}$ des Rohproduktes errechnet.

In Folge der gescheiterten Versuche die *syn*- und *anti*-substituierten β -Alkoxyester **156** und **163** umzulagern, wurde β -Alkoxyester **156** mit DDQ debenzilyliert, um geeignete

Bedingungen für die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des β -Hydroxyesters **165** zu finden (Schema 34).



Schema 34 Versuche zur Umlagerung des β -Hydroxyesters **165**; Bedingungen: a) DDQ, CH_2Cl_2 , Rückfluss, 3.5 h, 90%; b) s. Tabelle 11.

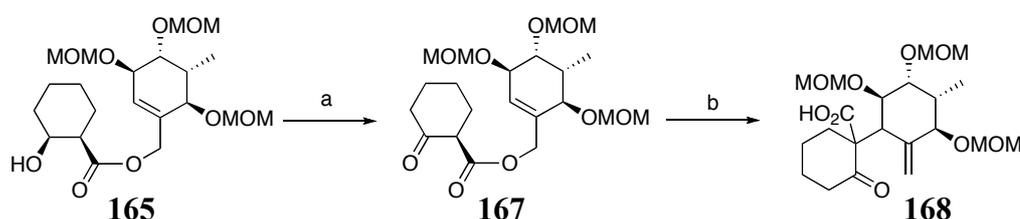
Eintrag	Base	TMSCl	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	LiHMDS (3 Äq.)	3.5 Äq.	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ $\rightarrow 60\text{ }^\circ\text{C}$	24 h bei 60 °C	kein Umlagerungsprodukt, freie Hydroxygruppe in TMS-Ether überführt
2	LiHMDS (3 Äq.)	3.5 Äq.	Toluol	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ $\rightarrow 85\text{ }^\circ\text{C}$	16 h bei 85 °C	kein Umlagerungsprodukt, freie Hydroxygruppe in TMS-Ether überführt
3	KHMDS (3 Äq.)	3.5 Äq.	Toluol	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ $\rightarrow 85\text{ }^\circ\text{C}$	24 h bei 85 °C	Eliminierungsprodukt 158
4	KHMDS (3.5 Äq.)	-	Toluol	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	5 h bei RT	Spaltung des Esters
5	LDA (3.5 Äq.)	-	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	4.5 h bei RT	Spaltung des Esters
6	LiHMDS (3.5 Äq.)	-	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ in 4 h	18 h bei RT	Spaltung des Esters
7	LiHMDS (3.5 Äq.)	-	Toluol	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ in 4 h	1 h bei RT	Edukt und Isomer des Eduktes
8	LiHMDS (3.5 Äq.)	-	Toluol	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ $65\text{ }^\circ\text{C}$ in 6 h	18 h bei 65 °C	Spaltung des Esters

Tabelle 11 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des β -Hydroxyesters **165**.

Unter den Bedingungen der Einträge 1 und 2 (Zusatz von TMSCl) konnte lediglich die freie Hydroxygruppe in den TMS-Ether überführt werden. Wenn mit KHMDS deprotoniert (Eintrag 3) und das dianionische Intermediat mit TMSCl abgefangen wurde, bildete sich das Eliminierungsprodukt **158**.

Eine dianionische CLAISEN-Umlagerung (ohne Zusatz von TMSCl) konnte nicht realisiert werden. Unter den verschiedenen Reaktionsbedingungen (Einträge 4-8), in denen unterschiedliche Basen, Lösungsmittel und Temperaturführungen angewendet wurden, konnte lediglich die Spaltung des Esters beobachtet werden.

Da diese Versuche erfolglos blieben, wurde der β -Hydroxyester **165** mit DESS-MARTIN-Periodinan^[97] zum β -Ketoester **167** oxidiert, um geeignete Bedingungen für eine CARROLL-Umlagerung zu finden. Bei diesen Versuchen konnte allerdings nur Zersetzung bzw. die Spaltung des Esters beobachtet werden (Schema 35, Tabelle 12).



Schema 35 Versuche zur CARROLL-Umlagerung des β -Ketoesters **167**; Bedingungen: a) DESS-MARTIN-Periodinan, CH_2Cl_2 , RT, 1 h, 69%; b) s. Tabelle 12.

Eintrag	Base	Lösungs- mittel	Temperatur	Zeit	Ergebnis
1	LDA (2 Äq.)	THF	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$	2.5 h bei RT	Zersetzung nach Zugabe der Base
2	KHMDS (2 Äq.)	Toluol	$-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$ $\rightarrow 85\text{ }^\circ\text{C}$	24 h bei 85 $^\circ\text{C}$	Spaltung des Esters

Tabelle 12 Versuche zur CARROLL-Umlagerung des β -Ketoesters **167**.

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass eine IRELAND-CLAISEN- bzw. CARROLL-Umlagerung mit einem Modellsystem, in dem das Westfragment an C1 durch eine Hydroxy-, Alkoxy- oder Keto-Funktionalität substituiert ist, nicht erzielt werden konnte. In der geplanten Totalsynthese von Prieurianin ist eine sigmatrope Umlagerung des vollfunktionalisierten allylischen β -Alkoxyesters vielleicht dennoch möglich, da eine Eliminierung des β -Substituenten möglicherweise durch konformationelle Änderungen durch die zusätzlichen Substituenten am A-Ring unterbunden wird. Sollte eine sigmatrope Umlagerung eines vollfunktionalisierten allylischen β -Alkoxy-, β -Hydroxy- oder β -Ketoesters dennoch nicht möglich sein, muss die Synthesestrategie dahingehend geändert

werden, dass vor der Umlagerung eine C1-Substitution vermieden wird, in dem beispielsweise an C1/2 eine Doppelbindung installiert wird, die nach der Umlagerung oxidiert wird (s. Kapitel 5.2).

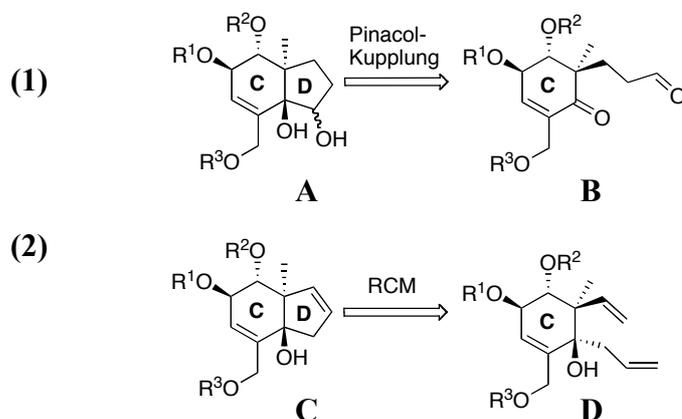
4.5 Synthese des Ostfragments

4.5.1 Retrosynthese

Das bicyclische *trans*-anellierte Ostfragment enthält vier stereogene Zentren, inklusive zwei benachbarter quaternärer Zentren an der Ring-Verknüpfung, ist hochoxygeniert und zeichnet sich zudem durch seine dichte Substitution aus.

Das Ostfragment könnte wie das C-D-Modellsystem ausgehend von (–)-Chinasäure **75** erhalten werden, wobei der Bicyclus über eine intramolekulare Pinacol-Kupplung^[98] (Strategie 1) oder über eine Ringschluss-Metathese^[99] (RCM) (Strategie 2) generiert werden könnte (Schema 36).

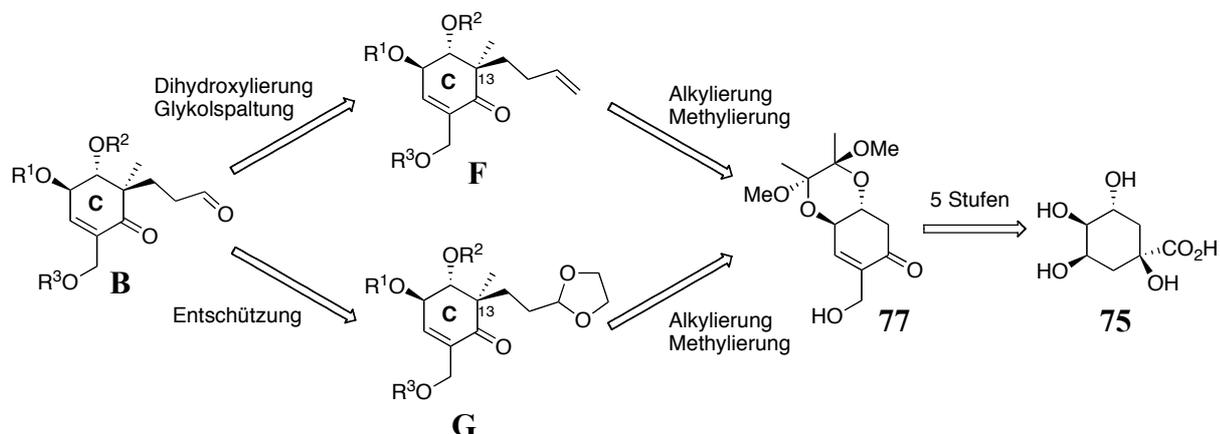
Die reduktive Kupplung der Carbonylfunktionen der ersten Strategie liefert vermutlich bevorzugt einen *cis*-anellierten Bicyclus, kann aber möglicherweise über eine geeignete Reagenzkontrolle die gewünschte *trans*-Anellierung generieren.



Schema 36 Aufbau des Bicyclus im Ostfragment über (1) intramolekulare Pinacol-Kupplung oder (2) Ringschluss-Metathese (RCM).

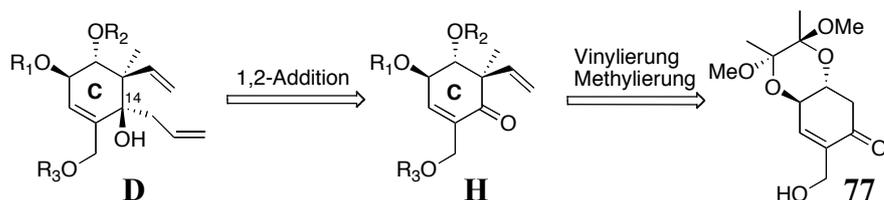
Der benötigte Ketoaldehyd **B** für die Pinacol-Kupplung kann auf das Enon **77** zurückgeführt werden (Schema 37), welches bereits aus der Synthese des C-D-Modellsystems bekannt ist (vgl. Kapitel 4.2.2). Aufgrund der in Kapitel 4.2.2 beschriebenen Substratkontrolle sollte eine

Sequenz aus Alkylierung und Methylierung die richtige Konfiguration des quaternären Zentrums an C13 generieren.



Schema 37 Retrosynthese des Ketoaldehyds **B**.

Retrosynthetisch kann der Metathesevorläufer **D** ebenfalls auf Enon **77** zurückgeführt werden (Schema 38). Analog könnte das quaternäre Zentrum an C13 durch Substratkontrolle in einer Sequenz aus Vinylierung und Methylierung aufgebaut werden. Das zweite quaternäre Zentrum an C14 könnte durch substrat-, auxiliar- oder reagenzkontrollierte 1,2-Addition generiert werden.



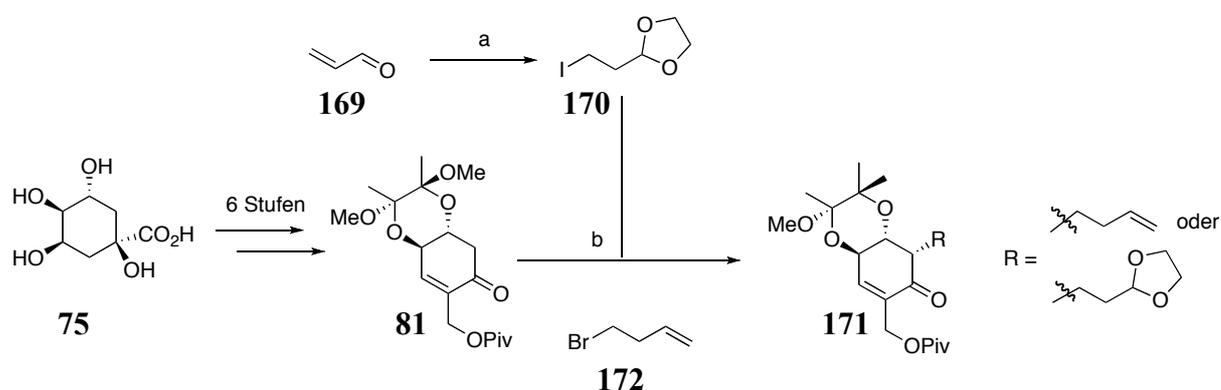
Schema 38 Retrosynthese des Metathesevorläufers **D**.

4.5.2 Synthesestrategie 1

4.5.2.1 α -Alkylierung

Entsprechend der in Kapitel 4.5.1 vorgestellten Synthesestrategie 1, die für den Aufbau des Bicyclus eine intramolekulare reduktive Carbonylkupplung vorsieht, sollte zunächst das funktionalisierte Enon **81** in α -Position alkyliert werden (Schema 39). Unter verschiedenen Reaktionsbedingungen^[100-102] konnte das gewünschte Produkt nicht erhalten werden (Schema 39, Tabelle 13). MURRAY *et al.* beschreiben ebenso, dass die α -Alkylierung des Lithium-Enolates des Enons **76** mit verschiedenen Allylhalogeniden unter unterschiedlichen

Reaktionsbedingungen nicht erreicht werden konnte.^[66] Möglicherweise spielen sterische Faktoren aufgrund der rigiden BDA-Schutzgruppe eine Rolle.



Schema 39 α -Alkylierung des Enons **81**; Bedingungen: a) 57% HI, CH₂Cl₂, RT, 18 h, dann Zugabe von Ethylenglykol, 8 h, 40%^[103]; b) s. Tabelle 13.

Eintrag	Bedingungen	Elektrophil	Ergebnis	Referenz
1	LiHMDS (4 Äq.), THF/DMPU, -78 °C → RT, 2 h	172 (10 Äq.)	kein Umsatz	[100]
2	LiHMDS (4 Äq.), THF/DMPU, -78 °C → RT, 2 h	170 (10 Äq.)	kein Umsatz	[100]
3	1.) TMSCl (5 Äq.), LiHMDS (1.2 Äq.), THF, -78 °C → 0 °C 2.) Alkylierung: Silbertrifluoracetat (1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → RT, 18 h	172 (1 Äq.)	kein Umsatz	[101]
4	1.) TMSCl (5 Äq.), LiHMDS (1.2 Äq.), THF, -78 °C → 0 °C 2.) Alkylierung: Silbertrifluoracetat (1 Äq.), CH ₂ Cl ₂ , -78 °C → RT, 1.5 h	170 (1 Äq.)	kein Umsatz	[101]
5	NaH (2 Äq.), <i>n</i> BuLi (1 Äq.), THF, 0 °C → RT, 18 h	172 (1 Äq.)	kein Umsatz	[102]
6	NaH (1.1 Äq.), <i>n</i> BuLi (1 Äq.), THF, 0 °C → RT, 18 h	170 (1 Äq.)	kein Umsatz	[102]

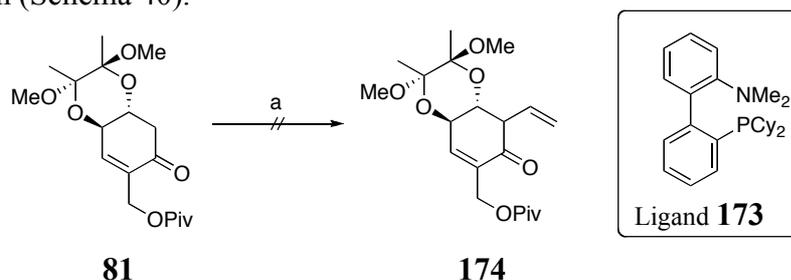
Tabelle 13 α -Alkylierung des Enons **81**.

Da eine α -Alkylierung weder mit dem Brom- **172** noch mit dem vermeintlich aktiveren Iodelektrophil **170** erreicht werden konnte, wurde die Synthesestrategie 1 nicht weiter verfolgt.

4.5.3 Synthesestrategie 2

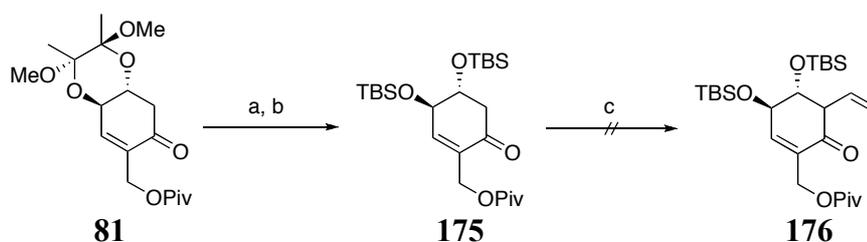
4.5.3.1 α -Funktionalisierung

Entsprechend der in Kapitel 4.5.1 eingeführten Synthesestrategie 2, welche als Schlüsselschritt eine Ringschluss-Metathese vorsieht, sollte Enon **81** zunächst in α -Position vinyliert werden. Unter den Reaktionsbedingungen nach BUCHWALD^[104] konnte nur das Edukt reisoliert werden (Schema 40).



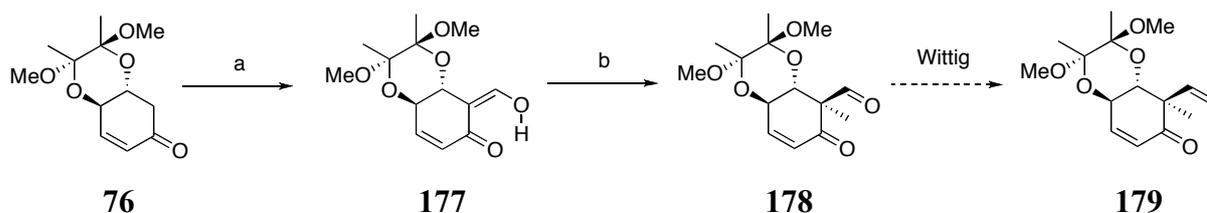
Schema 40 Katalytische α -Vinylierung des Enons **81** nach BUCHWALD^[104]; Bedingungen: a) 10 mol% Pd₂(dba)₃, 30 mol% Ligand **173**, 2 Äq. Vinylbromid (1 M in THF), 2 Äq. Na^tOBu, Toluol, 2 Tage, RT.

Um auszuschließen, dass die Reaktion aufgrund der rigiden BDA-Schutzgruppe nicht abläuft, wurde der *bis*-TBS-Ether **175** dargestellt (Schema 41), welcher jedoch ebenfalls nicht in das α -funktionalisierte Produkt **176** überführt werden konnte.



Schema 41 Katalytische α -Vinylierung des Enons **175** nach BUCHWALD^[104]; Bedingungen: a) H₂O/TFA (v/v = 1:3), RT, 5 min, 91%; b) TBSOTf, 2,6-Lutidin, CH₂Cl₂, 1.5 h, 0 °C, 39%; c) 10 mol% Pd₂(dba)₃, 30 mol% Ligand **173**, 2 Äq. Vinylbromid (1 M in THF), 2 Äq. Na^tOBu, Toluol, 2 Tage, RT.

Im Folgenden sollte in α -Position des Ketons ein Formylsubstituent eingeführt werden, um nach Methylierung und WITTIG-Reaktion die gewünschte Vinylfunktionalität an C13 zu installieren (Schema 42, Tabelle 14).



Schema 42 Bedingungen: a) s. Tabelle 14; b) LiHMDS, MeI, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h, 95%, *de* = 100%.

Eintrag	Base	Reagenz	Lösungs- mittel	Zeit	Temperatur	Ergebnis
1	NaH (1.2 Äq.)	Ethylformat (2 Äq.)	THF	24 h	RT	kein Umsatz
2	NaOMe (1.1 Äq.)	Ethylformat (7 Äq.)	Toluol/ THF	20 h	RT	kein Umsatz
3	NaH (1.1 Äq.)	Ethylformat (2 Äq.)	Et ₂ O/ THF	24 h	Rückfluss	kein Umsatz
4	LiHMDS (1.5 Äq.)	TFEF (10 Äq.)	Et ₂ O	18 h	RT	44% Ausbeute
5	LiHMDS (1.5 Äq.)	TFEF (10 Äq.)	Et ₂ O	48 h	RT	24% Ausbeute
6	LiHMDS (1.2 Äq.)	1) TMSCl (5 Äq.); 2) TFEF (10 Äq.)	Et ₂ O/ THF	24 h	RT	kein Umsatz

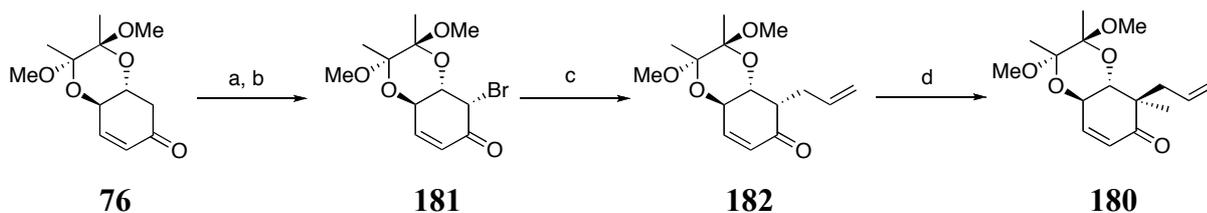
Tabelle 14 α -Formylierung des Enons **76**. TFEF: 2,2,2-Trifluorethylformat:

Unter Standard-Formylierungsbedingungen (Tabelle 14, Einträge 1-3) konnte lediglich das Edukt reisoliert werden. Unter den Reaktionsbedingungen nach ZAYIA^[105] durch Verwendung des reaktiveren Formylierungsreagenzes TFEF, konnte das gewünschte Produkt isoliert werden (Eintrag 4). Die Reaktion verlief allerdings sehr langsam, nach 18 h war das Edukt noch nicht komplett umgesetzt. Zudem waren die Ausbeuten der Reaktion schlecht reproduzierbar und die Isolierung des Produktes erwies sich als schwierig. Durch längere Reaktionszeiten (Eintrag 5) konnte der Umsatz nicht gesteigert werden. Es wurde vielmehr eine Zersetzung beobachtet. Durch Überführung des Enons **76** in den Silylenolether und anschließende Umsetzung mit TFEF (Eintrag 6) konnte das gewünschte Produkt nicht detektiert werden.

Die Reaktion des Enons **175** mit LiHMDS/TFEF führte unter Eliminierung einer OTBS-Gruppe zur Aromatisierung des Eduktes.

Durch anschließende Methylierung des Produktes konnte das quaternäre Zentrum an C13 zwar substratkontrolliert diastereoselektiv aufgebaut werden, da die vorangegangene Formylierung jedoch nur in geringen Ausbeuten erreicht werden konnte, musste eine alternative Syntheseroute zum Aufbau des quaternären Zentrums an C13 erarbeitet werden.

In einer von MURRAY^[66] beschriebenen Sequenz aus α -Bromierung und KECK-Allylierung wurde Allylenon **182** erhalten (Schema 43). Anschließende α -Methylierung lieferte diastereoselektiv das α -difunktionalisierte Enon **180** in guter Ausbeute.



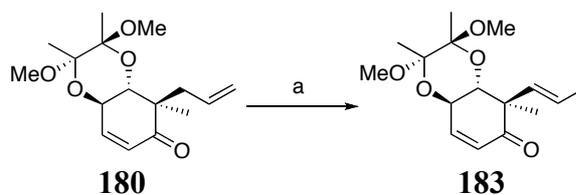
Schema 43 Synthese des α -difunktionalisierten Enons **180**; Bedingungen: a) LiHMDS, TMSCl, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min,^[66] b) NBS, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 90 min, 68% (über 2 Stufen)^[66]; c) Allyltributylzinn, AIBN, Toluol, 18 h, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 81%, *de* = 80%^[66]; d) s. Tabelle 15.

Eintrag	MeI [Äq.]	THF/ DMPU	Base	Ausbeute [%]
1	20	1/5	LiHMDS (10 Äq.)	45
2	9	THF	LDA (20 Äq.)	geringer Umsatz
3	10	1/5	KHMDS (2.5 Äq.)	48
4	10	1/5	KHMDS (1.5 Äq.)	51
5	10	1/5	KHMDS (3.0 Äq.)	53
6	10	THF	KHMDS (3.0 Äq.)	74

Tabelle 15 α -Methylierung des α -Allylenons **182**.

4.5.3.2 Isomerisierung der terminalen Doppelbindung

Im Anschluss an die α -Methylierung sollte die terminale Doppelbindung isomerisiert werden (Schema 44). $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ wurde bereits bei einem ähnlichen Substrat zur Isomerisierung einer terminalen Doppelbindung eingesetzt^[106] und erwies sich gegenüber GRUBBS II^[107]- und RhCl_3 -Katalysator (Tabelle 16) als effektivster Katalysator zur Isomerisierung der Doppelbindung.



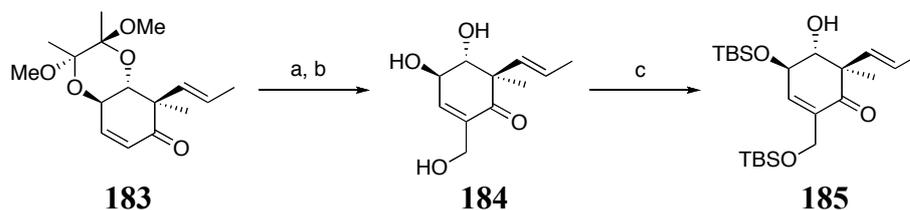
Schema 44 Isomerisierung der terminalen Doppelbindung in **180**; Bedingungen: a) s. Tabelle 16.

Eintrag	Katalysator	mol%	Lösungs- mittel	Zeit	Temperatur	Ausbeute
1	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	10	Toluol	20 h	65 °C	46% (72% ^[a])
2	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	20	Toluol	16 h	60 °C	43% (92% ^[a])
3	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	10	Toluol	3 Tage	60 °C	57% (71% ^[a])
4	$\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$	15 + 7.5 nach 23 h	Toluol	2 Tage	65 °C	70% (81% ^[a])
5	GRUBBS II	10	MeOH	3 Tage	60 °C	33% (+ reisoliertes Edukt)
6	RhCl_3	10	EtOH	24 h	80 °C	geringer Umsatz (Ausbeute n.b.)

Tabelle 16 Isomerisierung der terminalen Doppelbindung in **180**. [a] Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial.

4.5.3.3 1,2-Addition

Nach BAYLIS-HILLMAN-Reaktion und Abspaltung der Butan-2,3-diacetal-Schutzgruppe, konnte Triol **184** erhalten werden (Schema 45). Unter Verwendung von TBSCl und Imidazol in DMF wurden die primäre und die allylische Hydroxygruppe selektiv geschützt.



Schema 45 Synthese des bis-Silyl-Ethers **185**; Bedingungen: a) Paraformaldehyd, Imidazol, THF/ 1 M NaHCO_3 ($v/v = 2:1$), RT, 19 h, 74%; b) TFA/ H_2O ($v/v = 3:1$), RT, 30 min, 84%; c) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 18 h, 94%.

Durch substratkontrollierte 1,2-Addition sollte das zweite quaternäre Zentrum des Ostfragments aufgebaut werden. β -Hydroxygruppen können mit dem Metallatom des

Nucleophils ein Chelat bilden und somit den Angriff von ihrer Seite dirigieren.^[108, 109] Entsprechend sollte die freie Hydroxygruppe an C12 einen *re*-Seitenangriff induzieren (Abbildung 25).

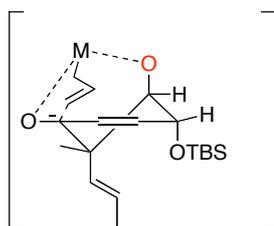
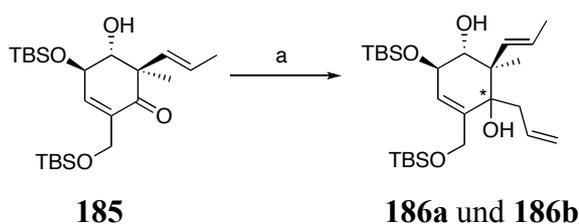


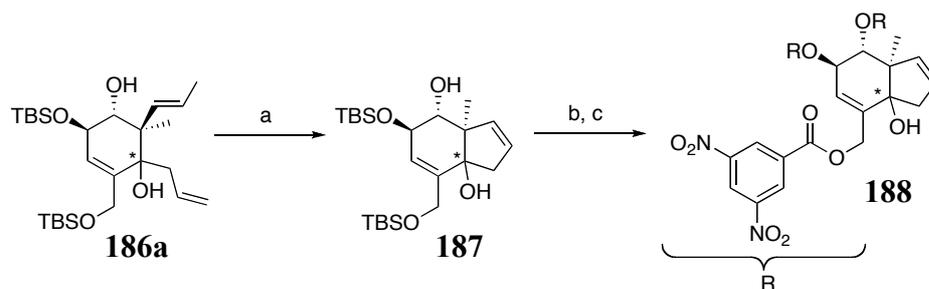
Abbildung 25 Möglicher dirigierender Effekt in der 1,2-Addition der β -Hydroxygruppe in Verbindung **185**.

Die 1,2-Addition eines Allyllithium-Reagenzes lieferte ein Gemisch von zwei Diastereomeren im Verhältnis von ca. 2:1, das säulenchromatographisch getrennt werden konnte (Schema 46).



Schema 46 1,2-Addition; Bedingungen: a) *n*-BuLi, Tetraallylzinn, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 min, 72%, *dr* = ca. 2:1.

Da das generierte quaternäre Zentrum in Nachbarschaft zum anderen quaternären Zentrum an C13 und zu einem sp^2 -hybridisierten Kohlenstoff steht, konnte die Stereochemie der Diastereomere durch nOe-Experimente nicht eindeutig bestimmt werden. Somit musste die Stereochemie über eine Röntgenstrukturanalyse aufgeklärt werden. Von den Diolen **186a** und **186b** konnten jedoch keine Kristalle erhalten werden. Durch Derivatisierung sollte ein rigideres Molekül erhalten werden, das leichter kristallisiert. Hierzu wurde das Hauptdiastereomer **186a** in einer Ringschlussmetathese unter Verwendung von GRUBBS I-Katalysator in den rigiden Bicyclus **187** überführt (Schema 47). Die Einführung von Nitrobenzoat-Substituenten kann die Kristallisation begünstigen^[110], so dass nach Entschützung der Silyl-Schutzgruppen, das erhaltene Tetraol mit 3,5-Dinitrobenzoylchlorid verestert wurde.



Schema 47 Synthese des Nitrobenzylesters **188**; Bedingungen: a) GRUBBS I-Katalysator, CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 86%; b) TBAF, THF, RT, 2 h, 80%; c) 3,5-Dinitrobenzylchlorid, Pyridin, RT, 20 h, 82%.

Durch langsames Verdampfen einer Lösung des Nitrobenzylesters **188** in Toluol und CH_2Cl_2 konnten Kristalle für eine Röntgenstrukturanalyse erhalten werden (Abbildung 26).

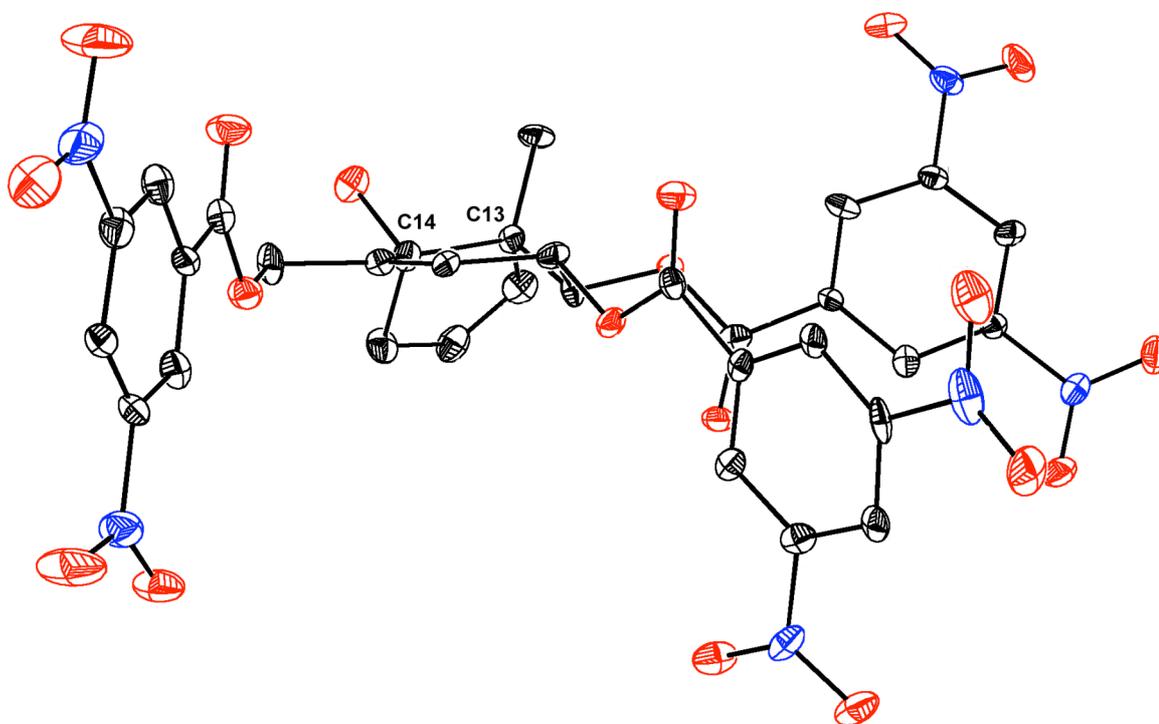
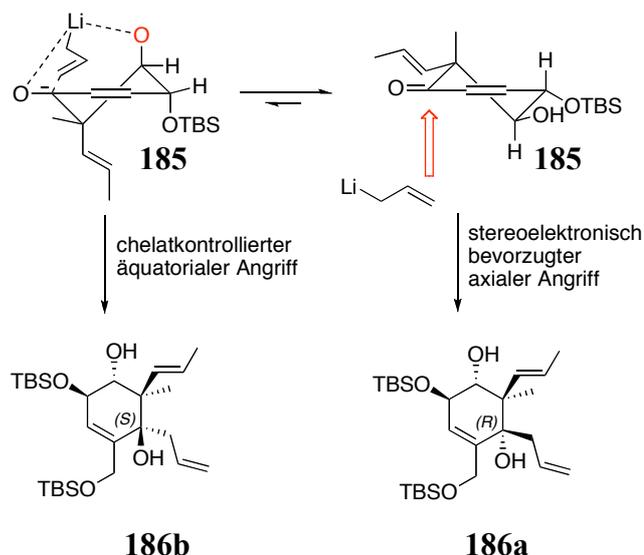


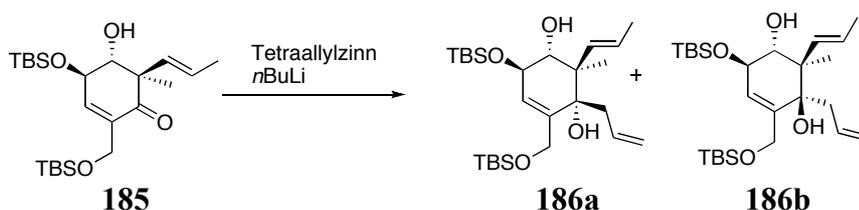
Abbildung 26 Röntgenstruktur des Nitrobenzylesters **188**.

Die bestimmte Struktur belegt, dass durch 1,2-Addition eines Allyllithium-Reagenzes das falsche, $14R$ -konfigurierte Diastereomer **186a** als Hauptprodukt gebildet wurde (Schema 48). Der stereoelektronisch bevorzugte axiale Angriff überwiegt den gewünschten dirigierenden Effekt der β -Hydroxygruppe durch Chelatbildung.



Schema 48 Stereokontrolle der 1,2-Addition eines Allyllithium-Reagenzes.

Um das Verhältnis zugunsten des gewünschten 14*S*-Diastereomers **186b** zu verschieben, wurden zunächst verschiedene Lösungsmittel und Reaktionsführungen evaluiert (Tabelle 17).



Eintrag	Lösungsmittel	Zeit	Temperatur	Ergebnis
1	THF	5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 20 min bei RT	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	72% Gesamtausbeute $dr = \text{ca. } 2:1$ (186a : 186b)
2 ^[a]	THF	18 h	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	Ausbeute n.b. $dr = \text{ca. } 1:1$ (186a : 186b)
3 ^[b]	THF	18 h	$-78\text{ }^{\circ}\text{C}$	29 % Gesamtausbeute $dr = \text{ca. } 2:1$ (186a : 186b)
4	Et ₂ O	5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 30 min bei RT	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Ausbeute n.b. $dr = 1:0$ (186a : 186b)
5	THF/ DMPU (2:1)	5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 30 min bei RT	$-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$	Zersetzung

Tabelle 17 Reaktionsbedingungen bei der 1,2-Addition eines Allyllithium-Reagenzes an Enon **185**. [a] 23 μmol Ansatz; [b] 659 μmol Ansatz.

In einer Testreaktion (Eintrag 2) konnte ein Gemisch der Diastereomere im Verhältnis 1:1 erhalten werden, wenn die Reaktionslösung bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gehalten wurde. Die Durchführung unter gleichen Bedingungen in einem größeren Ansatz (Eintrag 3), lieferte jedoch nur ein Gemisch der Diastereomere im Verhältnis von ca. 2:1 Diastereomergemisch erhalten werden. Zudem war die Ausbeute der Reaktion sehr gering. Eine Änderung des Lösungsmittels blieb ebenso erfolglos. In Et_2O bildete sich ausschließlich **186a** (Eintrag 4), während sich das Edukt in einer Mischung aus THF und DMPU zersetzte (Eintrag 5). Somit konnte das Ergebnis aus Eintrag 1 in Tabelle 17 durch Änderung des Lösungsmittels oder unterschiedliche Reaktionsführung nicht verbessert werden. Es ist jedoch anzumerken, dass auch unter diesen Reaktionsbedingungen das Ergebnis schwer reproduzierbar ist. Diastereomerenverhältnis und Ausbeute können je nach Ansatzgröße variieren.

Im Folgenden wurden verschiedene Reaktionsbedingungen für die 1,2-Addition evaluiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 18 zusammengefasst.

YASUDA^[109] beschreibt die chelatkontrollierte Allylierung von α -Hydroxyketonen bei der Reaktion mit Tetraallylzinn in MeOH. Das α,β -ungesättigten Keton **185** konnte unter diesen Bedingungen jedoch nicht umgesetzt werden (Eintrag 1). Unter katalytischen Bedingungen^[111] mit einem Titan-Komplex, der aus BINOL und Titanisopropoxid generiert wird, konnte kein Umsatz erzielt werden (Einträge 2 und 3). Die Allylierung mit Allylmagnesiumbromid lieferte nur Diol **186a** (Eintrag 4), wobei das divalente Mg^{2+} vor der C-C-Bindungsknüpfung vermutlich einen Chelatkomplex mit der C12-Hydroxygruppe und dem Keton bildet, sodass ein äquatorialer Angriff blockiert wird (Abbildung 27).^[112]

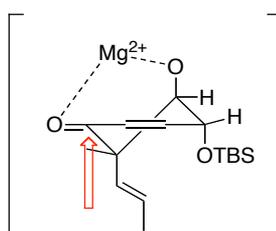


Abbildung 27 Stereokontrolle in der 1,2-Addition mit Allylmagnesiumbromid.

Unter Verwendung von Allyllindium anstatt des GRIGNARD-Reagenzes konnte PAQUETTE die Stereoselektivität der Allylierung eines cyclischen α -Alkoxyketons invertieren.^[112] Die Stereoselektivität wurde durch die starke Koordination des Allyllindiums an das benachbarte Sauerstoffatom erklärt, wodurch der Angriff von der Seite des Sauerstoffatoms dirigiert wurde. Das α,β -ungesättigte Keton **185** konnte mit Allyllindium jedoch nicht umgesetzt

werden (Eintrag 5). Die Stereoselektivitäten in Allylierungen von α -Hydroxyketonen mit Allyltrimethoxysilan^[113] können durch die Koordination des Silans an das Keton- und das Hydroxysauerstoffatom erklärt werden. Allyltrimethoxysilan ist jedoch offensichtlich auch zu unreaktiv, um eine 1,2-Addition an das α,β -ungesättigte Keton **185** zu erzielen (Eintrag 6). Mit Allylcer^[112] oder in einer Samariumdiiodid^[114]-vermittelten Allylierung konnte kein Umsatz erreicht werden (Einträge 7 und 8). Die BABIER-Kupplung mit Allylzinkbromid generierte erneut nur Alkohol **186a** (Eintrag 9). LEIGHTON beschreibt die enantioselektive Allylierung von Arylketonen durch die intermediäre Bildung eines „Tethers“.^[115] Hierbei wird das Allylsilan-Reagenz **189** (Abbildung 28) kovalent an die phenolische Hydroxygruppe eines 2'-Hydroxyacetophenons gebunden.

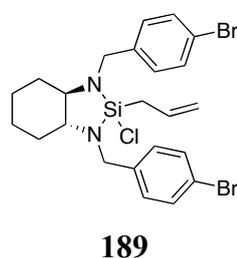
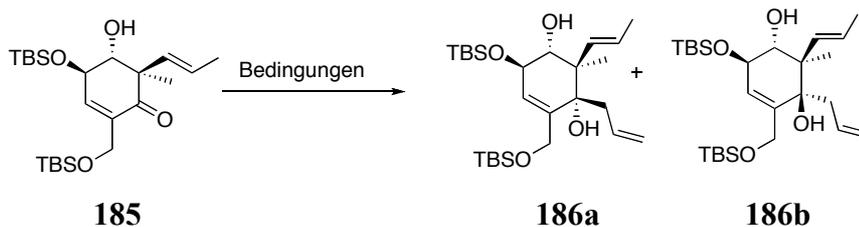


Abbildung 28 LEIGHTON Reagenz **189**.

Die bei der Bindungsknüpfung freigesetzte Salzsäure protoniert ein Stickstoffatom am LEIGHTON-Reagenz **189** und erhöht somit die Lewis-Acidität des Silans. Die Stereoselektivität der intramolekularen Allylierung wird durch sterische und elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Substituenten des Reagenzes und des Substrates gesteuert, allerdings gibt es bisher nur Beispiele für die Umsetzung von Arylketonen. Keton **185** konnte unter diesen Bedingungen nicht umgesetzt werden (Einträge 10 und 11). Die Allylborierung mit (+)- und (-)- $\text{Ipc}_2\text{B}(\text{Allyl})\text{boran}$ ^[116] (Einträge 12 und 13) blieb ebenso erfolglos wie die durch Lewis-Säure katalysierte Allylierung mit Kaliumallyltrifluoroborat^[117] (Eintrag 14). Unter den Reaktionsbedingungen einer Silber-katalysierten SAKURAI-HOSOMI-Allylierung nach YAMAMOTO^[118] konnte die erfolgreiche Bildung eines 1,2-Additionsproduktes nicht beobachtet werden (Einträge 15 und 16).

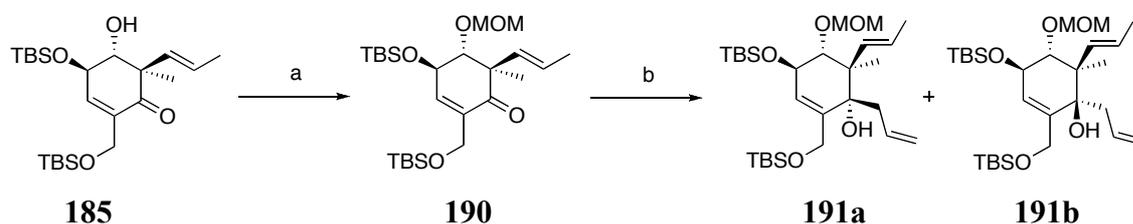


Schema 49 Versuche zur 1,2-Addition; Bedingungen: s. Tabelle 18.

Eintrag	Reagenz	Lösungs- mittel	Zeit und Temperatur	Ergebnis	Referenz
1	Tetraallylzinn	MeOH	18 h bei 80 °C	kein Umsatz	[109]
2	Tetraallylzinn/ (<i>S</i>)- BINOL/ Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	CH ₂ Cl ₂ / Isopropanol	2 Tage bei RT	kein Umsatz	[111]
3	Tetraallylzinn/ (<i>R</i>)- BINOL/ Ti(O <i>i</i> Pr) ₄	CH ₂ Cl ₂ / Isopropanol	2 Tage bei RT	kein Umsatz	[111]
4	Allylmagnesiumbromid	THF	30 min bei 0 °C	73% Ausbeute <i>dr</i> = 1:0 (186a:186b)	[112]
5	Indiumpulver/ Allylbromid	THF/H ₂ O	21 h RT, dann 18 h bei 80 °C	kein Umsatz	[112]
6	Allyltrimethoxysilan, NEt ₃	THF	24 h bei RT, dann 24 h bei 65 °C	kein Umsatz	[113]
7	CeCl ₃ / Allylmagnesiumbromid	THF	19 h; 0 °C → RT	kein Umsatz	[112]
8	SmI ₂ , Allylbromid	THF	3 h bei RT	kein Umsatz	[114]
9	Allylzinkbromid	THF	45 min bei RT im Ultraschallbad	Ausbeute n.b. <i>dr</i> = 1:0 (186a:186b)	
10	LEIGHTON-Reagenz	Toluol	48 h bei 85 °C	Zersetzung	[115]
11	LEIGHTON-Reagenz	Toluol	4 Tage bei 40 °C	kein Umsatz	[115]
12	(+)-Ipc ₂ B(Allyl)boran	Et ₂ O	4 h bei -78 °C, 20 h bei RT	kein Umsatz	[116]
13	(-)-Ipc ₂ B(Allyl)boran	Et ₂ O	4 h bei -78 °C, 20 h bei RT	kein Umsatz	[116]
14	Kaliumallyltrifluoro- borat, BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	20 h bei RT	kein Umsatz	[117]
15	AgF, (<i>R</i>)-Difluorophos, Allyltrimethoxysilan	THF/MeOH	18 h bei -78°C, dann 3 Tage bei RT	keine 1,2-Addition, ca. 75% reisoliertes Edukt	[118]
16	AgF, (<i>S</i>)-Difluorophos, Allyltrimethoxysilan	THF/MeOH	18 h bei -78°C, dann 3 Tage bei RT	keine 1,2-Addition, ca. 50% reisoliertes Edukt	[118]

Tabelle 18 Versuche zur 1,2-Addition.

Zudem wurde versucht, durch Allylierung eines geschützten Derivates bessere Stereoselektivitäten zu erzielen. Entsprechend wurde Alkohol **185** in den MOM-Ether **190** überführt (Schema 50, Tabelle 19). Die 1,2-Additionen mit Allyllithium und Allylmagnesiumbromid lieferten ausschließlich das 14*R*-konfigurierte Produkt **191a** (Einträge 1 und 2), während bei Einsatz von (+)- oder (-)-Ipc₂B(Allyl)boran keine Allylierung erzielt wurde (Einträge 3 und 4). Eine Zink-katalysierte Allylierung mit Allylpinacolboronat^[119] verlief sehr langsam und führte erneut nur zur Bildung des 14*R*-konfigurierten Alkohols **191a** (Eintrag 5). Die Umsetzung des Ketons **190** mit Allyltrimethylsilan und TiCl₄ resultierte in der Zersetzung des Eduktes (Eintrag 6).



Schema 50 Versuche zur 1,2-Addition; Bedingungen: a) MOMCl, DIPEA, NaI, CH₂Cl₂, RT, 5 Tage, 95%; b) s. Tabelle 19.

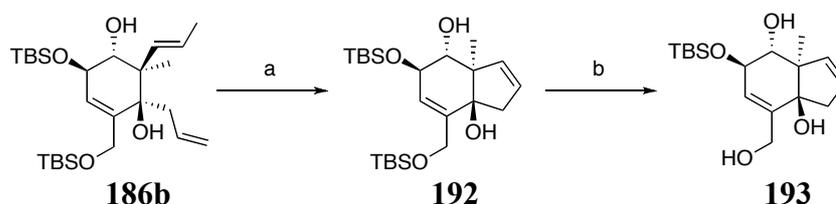
Eintrag	Reagenz	Lösungs- mittel	Zeit und Temperatur	Ergebnis	Referenz
1	Tetraallylzinn/ <i>n</i> BuLi	THF	5 min bei -78 °C, dann 2 h bei RT	73% Ausbeute <i>dr</i> = 1:0 (191a:191b)	
2	Allylmagnesiumbromid	THF	45 min bei -78 °C	Ausbeute n.b. <i>dr</i> = 1:0 (191a:191b)	
3	(+)-Ipc ₂ B(Allyl)boran	Et ₂ O	4 h bei -78 °C, 5 Tage bei RT	kein Umsatz	[116]
4	(-)-Ipc ₂ B(Allyl)boran	Et ₂ O	4 h bei -78 °C, 5 Tage bei RT	kein Umsatz	[116]
5	Allylpinacolboronat, ZnEt ₂	THF, EtOH	3 Tage bei RT	50% Umsatz <i>dr</i> = 1:0 (191a:191b)	[119]
6	Allyltrimethylsilan TiCl ₄ ,	CH ₂ Cl ₂	4 Tage bei RT	Zersetzung	

Tabelle 19 Reaktionsbedingungen für die 1,2-Addition an Enon **190**.

Die Studien zur Allylierung der α,β -ungesättigten Ketone **185** und **190** lassen darauf schließen, dass (1) die chelatkontrollierte Addition vermutlich durch das quaternäre Zentrum an C13 verhindert wird; (2) die dichte Substitution des Substrats eine Reaktion mit sterisch anspruchsvollen Reagenzien oder (chiralen) Katalysatoren nicht zulässt; und (3) die α,β -ungesättigten Ketone für die Reaktion mit einigen Reagenzien einen zu schwachen elektrophilen Charakter aufweisen. Zudem ist die asymmetrische, katalytische nucleophile Addition von Organometallreagenzien an Ketone, im Gegensatz zu der Reaktion mit Aldehyden, immer noch eine große Herausforderung in der organischen Synthese, besonders aufgrund der geringeren Elektrophilie der Ketone.^[120] Entsprechend gibt es nur wenige Beispiele für katalytische asymmetrische 1,2-Addition an sterisch anspruchsvolle Ketone und erst 2004^[121] wurde von der ersten katalytischen asymmetrischen Allylierung von cyclischen Enonen berichtet.

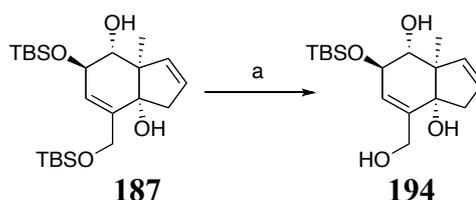
4.5.3.4 Abschluss der Synthese

Alkohol **186b** wurde durch eine Ringschluss-Metathese in den Bicyclus **192** überführt (Schema 51). Nach selektiver Entschützung der primären TBS-Schutzgruppe konnte das Ostfragment **193** in sehr guter Ausbeute erhalten werden.



Schema 51 Abschluss der Synthese des Ostfragments **193**; Bedingungen: a) GRUBBS I-Katalysator, CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 80%; b) HF·Pyridin, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 99%.

Zudem wurde durch Desilylierung des Bicyclus **187** das C14-*epi*-Ostfragment **194** dargestellt (Schema 52).



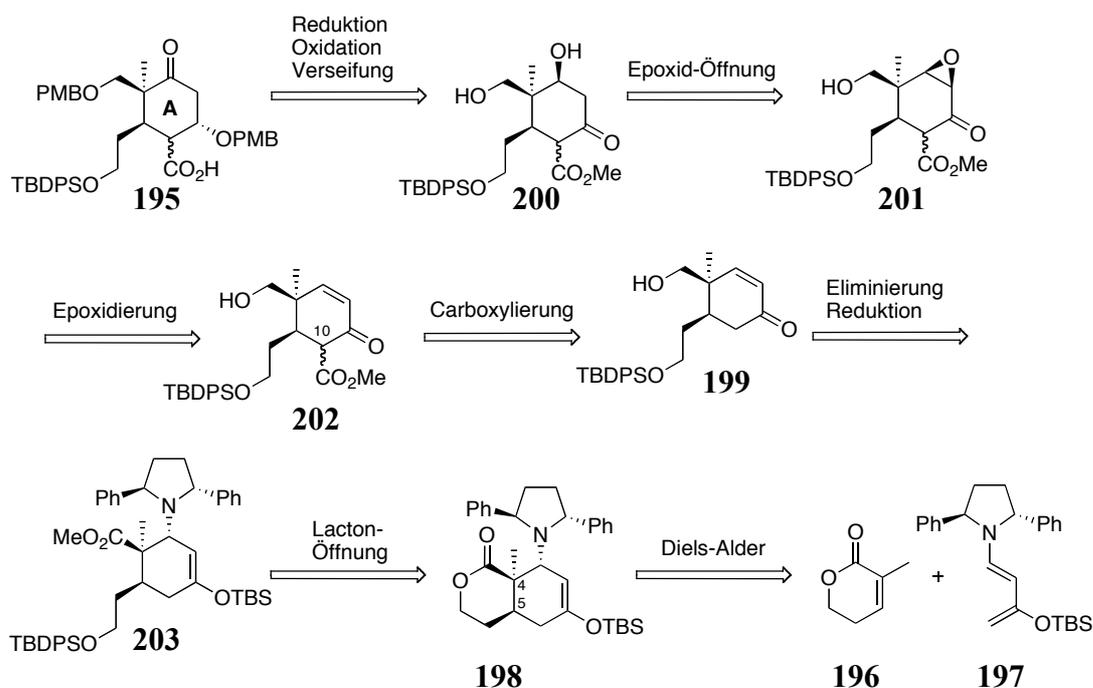
Schema 52 Synthese des C14-*epi*-Ostfragments **194**; Bedingungen: a) HF·Pyridin, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 28 h, 74%.

4.6 Synthese des Westfragments

4.6.1 Retrosynthese

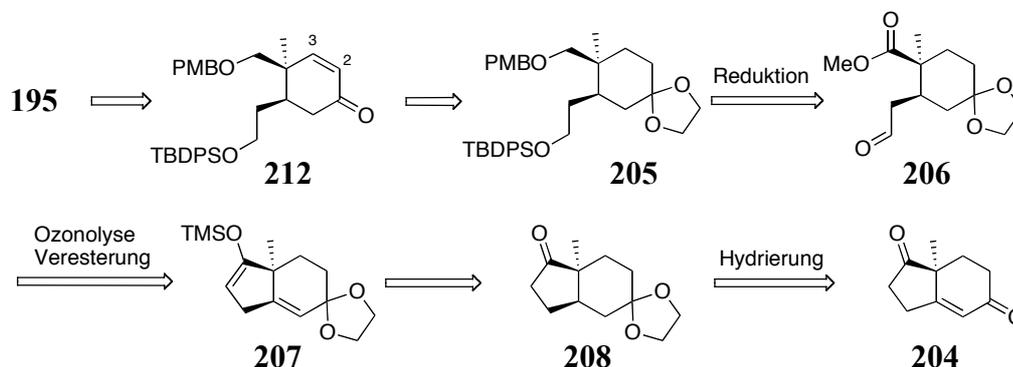
Die dichte Substitution des Westfragments und seine vier Stereozentren, inklusive eines quaternären Zentrums, macht die Synthese besonders anspruchsvoll.

Retrosynthetisch könnte das Westfragment **195** auf das α,β -ungesättigte Lacton **196** und das chirale RAWAL-Dien **197** zurück geführt werden, um nach einer stereoselektiven DIELS-ALDER-Reaktion, das Cycloaddukt **198** zu erhalten, in dem bereits das quaternäre Zentrum an C4 sowie das Stereozentrum an C5 installiert sind (Synthesestrategie 1, Schema 53). Die Synthese der Ausgangsmaterialien ist literaturbekannt. Das α,β -ungesättigte Lacton **196** ist in vier Stufen zugänglich^[122], während das chirale Dien **197** in sieben Stufen^[123] erhalten werden kann. Nach einer Sequenz aus Lacton-Öffnung, Eliminierung des Amins und Ester-Reduktion, könnte Enon **199** erhalten werden. In α -Position zum Keton könnte im Folgenden eine Carboxyfunktionalität unter Verwendung von MANDERS Reagenz^[124], oder durch eine Sequenz aus Hydroxymethylierung und Oxidation eingeführt werden. Substratkontrollierte Epoxidierung und anschließende regioselektive Öffnung könnte β -Hydroxyketon **200** liefern, welches durch diastereoselektive Reduktion des Ketons, Oxidation der C3-Hydroxygruppe und anschließende Verseifung in das Westfragment **195** überführt werden könnte.



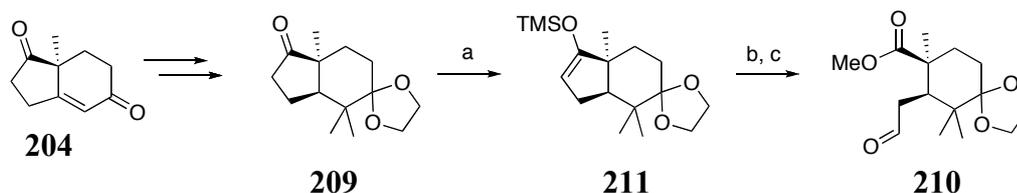
Schema 53 Retrosynthese 1: Westfragment **195**.

Alternativ könnte das Westfragment **195** ausgehend vom HAJOS-PARRISH-Keton **204** dargestellt werden (Synthesestrategie 2, Schema 54).



Schema 54 Retrosynthese 2: Westfragment **195**.

In einer literaturbeschriebenen Sequenz^[125] aus Silylenolether-Bildung, Ozonolyse und anschließender Veresterung kann der Bicyclus **209**, welcher in sieben Stufen ausgehend vom HAJOS-PARRISH-Keton **204** zugänglich ist, in den Aldehyd **210** überführt werden (Schema 55).



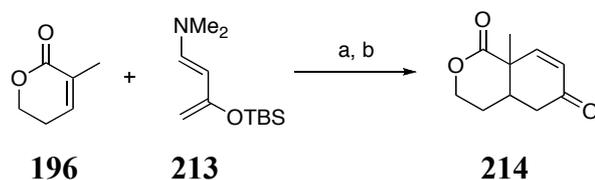
Schema 55 Literaturbeschriebene Überführung des Hajos-Parrish-Ketons in den Aldehyd **210**^[125]; Bedingungen: a) TMSOTf, Collidin, CH₂Cl₂, RT, 93%; b) O₃, CH₂Cl₂, Pyridin, -78 °C, dann PPh₃; c) CH₂N₂, Et₂O, 0 °C; 61% (über 2 Stufen).

Analog könnte der strukturell sehr ähnliche Aldehyd **206** erhalten werden (Schema 54). Nach Reduktion des Aldehyds und des Esters sowie Installation der C2/C3-Doppelbindung, könnte das Enon **212** generiert werden. Abschließende Transformationen könnten wie in Synthesestrategie 1 zum Westfragment **195** führen.

4.6.2 Studien zur Synthese des Westfragments

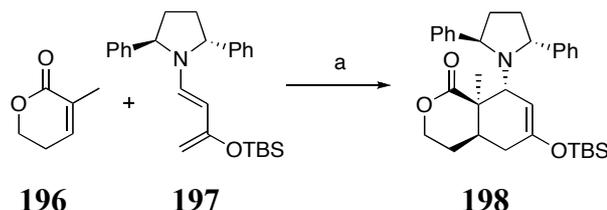
Die Studien zur Synthese des Westfragments wurden von Dr. Rémi MARTINEZ^[95] und Dipl.-Chem. Hanna BRUSS^[126] durchgeführt.

Dr. Rémi MARTINEZ konnte in einer Testreaktion das α,β -ungesättigte Lacton **196** und das achirale RAWAL-Dien **213** in einer DIELS-ALDER-Reaktion umsetzen, um nach Eliminierung des Amins das α,β -ungesättigte Keton **214** in 48% Ausbeute zu erhalten.



Schema 56 DIELS-ALDER-Reaktion des α,β -ungesättigten Lactons **196** und des RAWAL-Diens **213**^[95]; Bedingungen: a) Toluol, 90 °C; HF, MeCN, RT, 48% (über 2 Stufen).

In einer stereoselektiven DIELS-ALDER-Reaktion des chiralen Diens **197** und des α,β -ungesättigten Lactons **196** konnte allerdings nur eine maximale Ausbeute von 17% erzielt werden (Schema 57), wobei das Lacton **196** reisoliert werden konnte, während sich das chirale Dien **197** zersetzte.^[126]

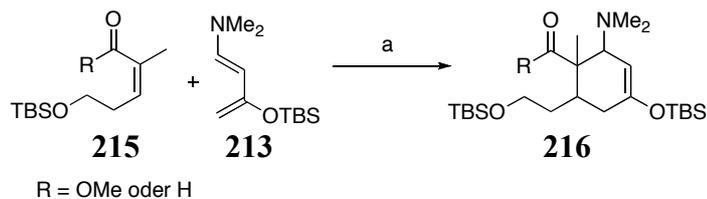


Schema 57 DIELS-ALDER Reaktion des α,β -ungesättigten Lactons **196** und des chiralen RAWAL-Diens **197**^[126]; Bedingungen: a) Toluol, 90 °C, 4 Tage; 17%.

Um zu evaluieren, ob der Umsatz in der [4+2]-Cycloaddition durch den Zusatz von Lewis-Säuren oder durch Mikrowellen-Bestrahlung gesteigert werden kann, wurden unter verschiedenen Reaktionsbedingungen zunächst Testreaktionen mit dem achiralen Dien **197** und dem Lacton **196** durchgeführt, allerdings konnte nur ein geringerer Umsatz als in der thermischen DIELS-ALDER-Reaktion beobachtet werden.^[126]

Das DANISHEFSKY-Dien^[127] konnte nicht mit dem α,β -ungesättigten Lacton umgesetzt werden.^[95]

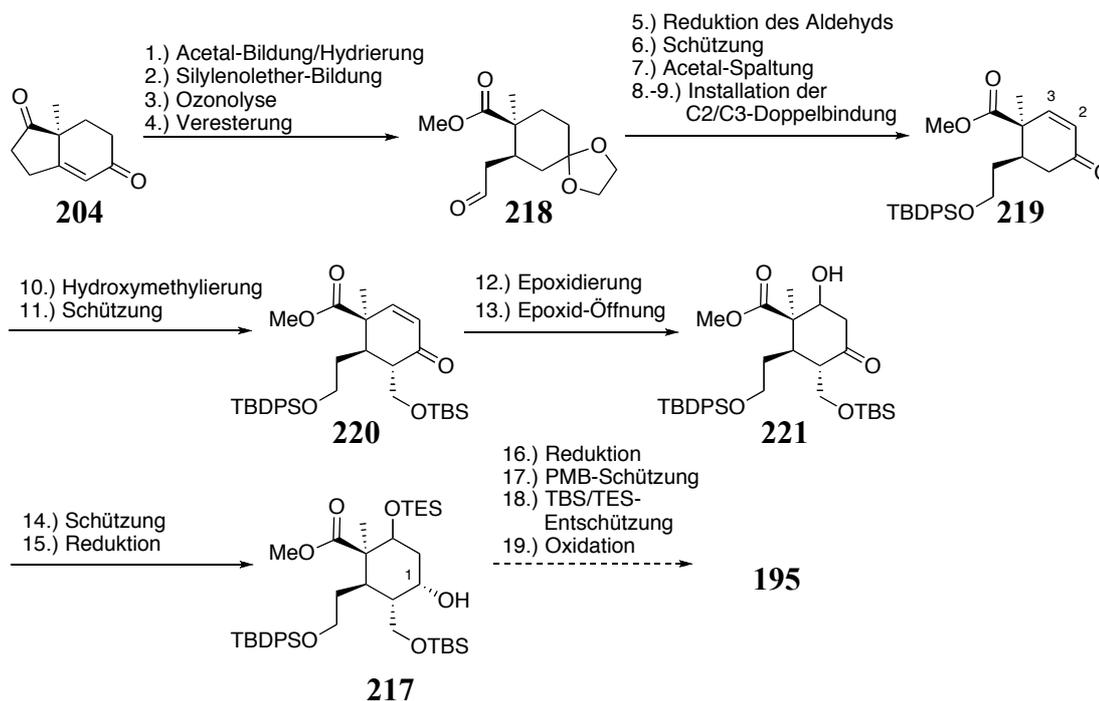
Der Umsatz eines reaktiveren^[128] acyclischen Dienophils **215**^[129] mit dem Dien **213** lieferte nur in geringen Ausbeuten das gewünschte Cycloaddukt **216** (Schema 58).^[126]



Schema 58 DIELS-ALDER-Reaktion des acyclischen Dienophils **215** und des achiralen RAWAL-Diens **213**^[126]; Bedingungen: a) Toluol, 100 °C, 3 Tage, geringer Umsatz.

Da unter verschiedenen Reaktionsbedingungen die stereoselektive DIELS-ALDER-Reaktion nicht in zufriedenstellender Ausbeute erzielt werden konnte, wurde die in Schema 53 vorgestellte Synthesestrategie 1 nicht weiter verfolgt.

Die zweite Synthesestrategie (Schema 54) konnte allerdings bereits sehr erfolgreich umgesetzt werden. Ausgehend vom HAJOS-PARRISH-Keton **204** konnte Dipl.-Chem. Hanna BRUSS in 15 Stufen bereits den hochfunktionalisierten Alkohol **217** darstellen (Schema 59).^[126]



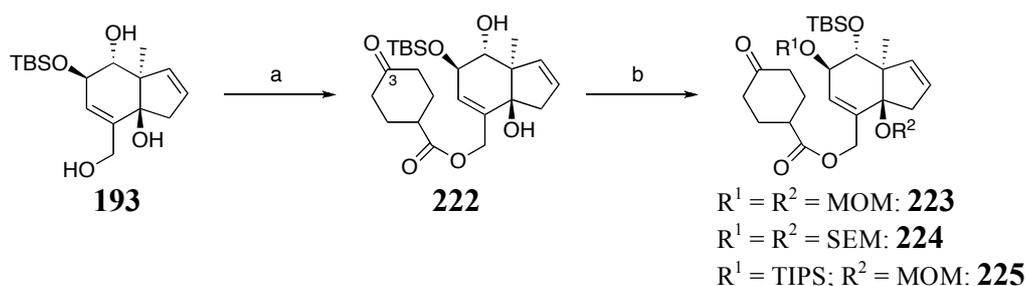
Schema 59 Synthese des Westfragments **195**^[126]. Im Schema ist die generelle Synthesesequenz aufgeführt; die genauen Bedingungen werden in der Dissertation von Dipl.-Chem. Hanna BRUSS diskutiert.

4.7 Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts

Durch Veresterung des Ostfragments mit einem unsubstituierten A-Ring und anschließende IRELAND-CLAISEN-Umlagerung, sollte ein synthetischer Zugang zu dem Grundgerüst von über 100 B-*seco* Limonoiden erhalten werden.

4.7.1 Synthese der Umlagerungsvorläufer

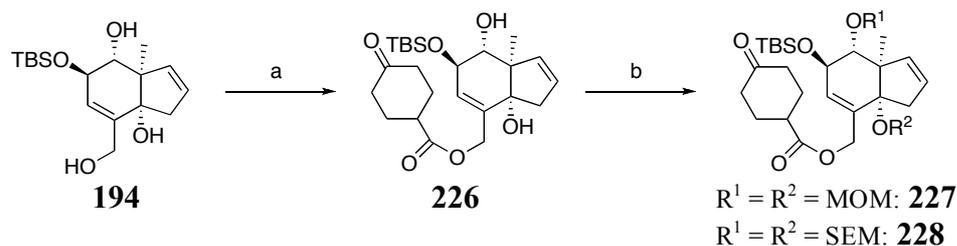
Die primäre Hydroxygruppe des Ostfragments **193** wurde selektiv mit 4-Oxocyclohexylcarbonsäure verestert (Schema 60). Die sekundäre sowie tertiäre Hydroxygruppe wurden anschließend mit verschiedenen Schutzgruppen maskiert, um den Einfluss der Schutzgruppe auf die Diastereoselektivität der [3,3]-sigmatropen Umlagerung zu untersuchen. Die Schützung des tertiären Alkohols verlief sehr langsam und war nur unter Verwendung eines großen Überschusses der Reagenzien möglich. Aufgrund der stark basischen Bedingungen und der räumlichen Anordnung des Moleküls kam es während der Schützungen zu einer Silylmigration der TBS-Gruppe von C11 nach C12. Infolge der harschen Reaktionsbedingungen konnte bei der MOM- sowie bei der SEM-Schützung als Nebenreaktion die Bildung eines C3-Enolethers detektiert werden. Auch bei der TIPS-Schützung wurde die Bildung eines Silylenolethers und eines Silylketenacetals beobachtet. Durch saure Aufarbeitung konnten die Keto- und die Esterfunktionalität jedoch wieder freigesetzt werden.



Schema 60 Synthese der Umlagerungsvorläufer **223-225**; Bedingungen: a) EDC-HCl, DMAP, CH_2Cl_2 , 4-Oxocyclohexylcarbonsäure, RT, 16 h, 80%; b) Synthese von **223**: MOMCl, DIPEA, THF, NaI, 21 h, 50 °C, 62%; Synthese von **224**: DIPEA, SEMCl, TBAI, 42 h, 50 °C, 42%; Synthese von **225**: (i) TIPSOTf, Pyridin, DMAP, 22 h, 60%; (ii) DIPEA, MOMCl, 25 h, 50 °C, 29%.

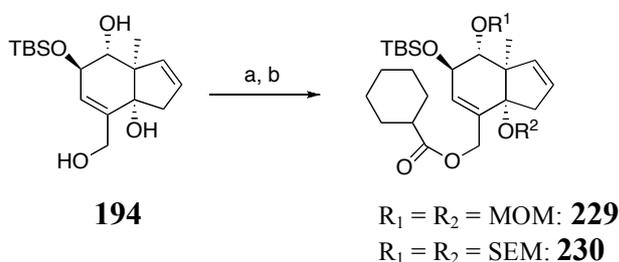
Zudem wurden Umlagerungsvorläufer durch Veresterung des C14-*epi*-Ostfragments **194** mit 4-Oxocyclohexylcarbonsäure und anschließende Schützung der freien Hydroxygruppen generiert (Schema 61). Ähnlich wie bei der Synthese der Allylester **223-225** verlief die Schützung des tertiären Alkohols nur mit moderaten Ausbeuten und unter harschen

Bedingungen. Eine Silylmigration der TBS-Gruppe wurde hier nicht beobachtet, was durch die unterschiedliche räumliche Anordnung der C14-Epimere **222** und **226** zu erklären ist.



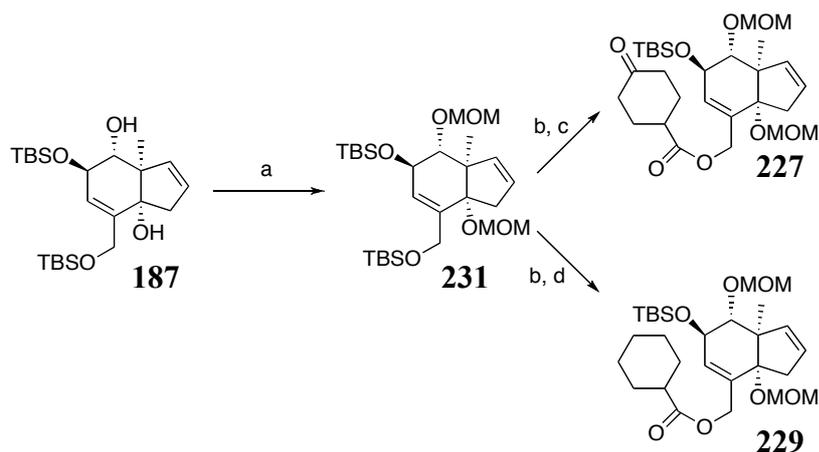
Schema 61 Synthese der Umlagerungsvorläufer **227** und **228**; Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 4-Oxocyclohexylcarbonsäure, RT, 17 h, 76%; b) Synthese von **227**: DIPEA, MOMCl, NaI, 65 °C, 19 h, 63%; Synthese von **228**: DIPEA, SEMCl, TBAI, 50 °C, 16 h, 57%.

Das C14-*epi*-Ostfragment **194** wurde zusätzlich mit Cyclohexylcarbonsäure verestert, um den Einfluss der C3-Substitution auf die Diastereoselektivität der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung zu untersuchen (Schema 62). Die MOM-Schützung verlief unter ähnlich harschen Bedingungen allerdings mit deutlich besserer Ausbeute. Dies ist durch die Abwesenheit der C3-Ketofunktion zu erklären, da die Bildung eines unerwünschten C3-Enolethers als Nebenreaktion ausgeschlossen ist. Die SEM-Schützung verlief mit moderater Ausbeute, was auf den größeren sterischen Anspruch der SEM-Schutzgruppe zurückgeführt werden kann.



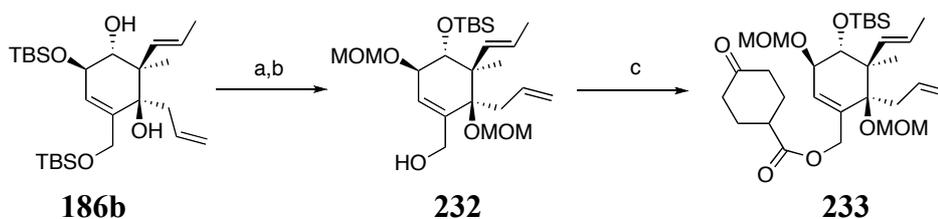
Schema 62 Synthese der Umlagerungsvorläufer **229** und **230**; Bedingungen: a) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, Cyclohexylcarbonsäure, RT, 17 h, 87%; b) Synthese von **229**: DIPEA, MOMCl, NaI, 65 °C, 20 h, 85%; Synthese von **230**: DIPEA, SEMCl, TBAI, 50 °C, 16 h, 67%.

Eine optimierte, invertierte Synthesesequenz zur Darstellung der Allylester **227** und **229** ist in Schema 63 dargestellt. Durch die Änderung der Abfolge der Synthesestufen wurde die unerwünschte Bildung des Enolethers, welche hauptsächliche Ursache für die geringe Ausbeute der MOM-Schützung von **226** ist, vermieden.



Schema 63 Optimierte Synthese der Umlagerungsvorläufer **227** und **229**; Bedingungen: a) DIPEA, MOMCl, NaI, THF, 20 h, 65 °C, 89%; b) HF-Pyridin, THF, 0 °C → RT, 24 h, 76%; c) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 4-Oxocyclohexylcarbonsäure, RT, 19 h, 92%; d) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, Cyclohexylcarbonsäure, RT, 19 h, quant..

Um den Einfluss der Substitution des C-D-Systems auf die Seitenselektivität der [3,3]-sigmatropen Umlagerung zu untersuchen, wurde zudem der offenkettige Umlagerungsvorläufer **233** dargestellt (Schema 64). Die MOM-Schützung des sterisch überladenen Diols **186b** verlief auch nach Zugabe eines sehr großen Überschusses der Reagenzien langsam und mit schlechter Ausbeute. Zudem kam es zu einer Silylmigration der TBS-Gruppe von C11 nach C12.



Schema 64 Synthese des Umlagerungsvorläufers **233**; Bedingungen: a) DIPEA, MOMCl, NaI, THF, 65 °C, 3 Tage, 35%; b) HF-Pyridin, THF, 20 h, RT, 83%; c) EDC·HCl, DMAP, CH₂Cl₂, 4-Oxocyclohexylcarbonsäure, RT, 24 h, 83%.

4.7.2 IRELAND-CLAISEN-Umlagerung

4.7.2.1 IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen von C14-*epi*-Allylestern

Zunächst wurden die Allylester **226**, **228**, **229** und **230** (Tabelle 20, Einträge 1-5) unter den gleichen Reaktionsbedingungen wie in Kapitel 4.4.5 für die Umlagerung der Modellsysteme

beschrieben, umgesetzt. Unter diesen Bedingungen kam es zur Spaltung des Esters, Umlagerungsprodukte konnten nicht detektiert werden. Eine Änderung der Reaktionsbedingungen durch Verwendung von LDA und eines polaren Lösungsmittels (Eintrag 6) führte ebenso zur Spaltung des Esters.

Eintrag	Ester	Base	Additiv	Lösungs- mittel	Zeit und Temperatur	Ergebnis
1	226	KHMDS (5 Äq.)	TMSCl (5.5 Äq.)	Toluol	2 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann RT, dann 16 h bei $85\text{ }^{\circ}\text{C}$	Zersetzung
2	228	KHMDS (2.2 Äq.)	TMSCl (2.5 Äq.)	Toluol	90 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 1 h bei RT, dann 20 h bei $85\text{ }^{\circ}\text{C}$	Spaltung des Esters
3	230	KHMDS (1.1 Äq.)	TMSCl (1.3 Äq.)	Toluol	90 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 1 h bei RT, dann 18 h bei $85\text{ }^{\circ}\text{C}$	Spaltung des Esters
4	230	KHMDS (1.1 Äq.)	TMSCl (1.3 Äq.)	Toluol	70 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 1 h bei RT, dann 30 min bei $85\text{ }^{\circ}\text{C}$	Spaltung des Esters
5	229	KHMDS (1.1 Äq.)	TMSCl (1.3 Äq.)	Toluol	90 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann 30 min bei RT, dann 30 min bei $85\text{ }^{\circ}\text{C}$	Spaltung des Esters
6	229	LDA (2 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (3.5 Äq.; v/v 1:1)	THF	10 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 h bei RT	Spaltung des Esters

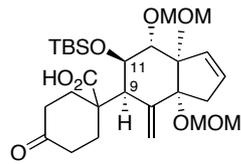
Tabelle 20 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung der Allylester **226**, **228**, **229** und **230**.

Die Spaltung des Esters konnte durch ein graduelles Erhöhen der Reaktionstemperatur von $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ innerhalb von 6 h und durch die Verwendung eines großen Überschusses von aktiviertem TMSCl^[130] verhindert werden (Tabelle 21, Einträge 1-4). Sowohl mit KHMDS als auch mit LiHMDS lief die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung ab, wobei die Base keinen Einfluss auf die Seitenselektivität der Reaktion hatte (Einträge 1 und 2). Durch Verwendung von LiHMDS konnte allerdings ein geringfügig schnellerer Umsatz erzielt werden. Um den Einfluss eines polaren Lösungsmittels auf die Seitenselektivität der Reaktion zu untersuchen, wurde versucht Allylester **227** unter Verwendung von THF umzusetzen (Eintrag 6), allerdings konnte lediglich das Edukt reisoliert werden. Es wurden weder Spuren der Umlagerungsprodukte noch Abspaltungsprodukte detektiert.

Eintrag	Ester	Base	Additiv	Lösungs- mittel	Zeit und Temperatur	Ergebnis
1	229	KHDMS (3 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq.; v/v 1:1)	Toluol	1 h bei -78 °C, dann in 6 h auf 65 °C erwärmen und 16 h bei 65 °C	60% Ausbeute, ca. 40% Edukt, <i>dr</i> = 1.7:1 (235a:235b)
2	229	LiHMDS (3 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq.; v/v 1:1)	Toluol	1 h bei -78 °C, dann in 6 h auf 65 °C erwärmen und 16 h bei 65 °C	70% Ausbeute, ca. 20% Edukt, <i>dr</i> = 1.7:1 (235a:235b)
3	229	KHMDS (3 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq.; v/v 1:1)	Toluol	1 h bei -78 °C, dann in 6 h auf 65 °C erwärmen und 43 h bei 65 °C	95% Ausbeute, <i>dr</i> = 1.7:1 (235a:235b)
4	227	LiHMDS (3 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq.; v/v 1:1)	Toluol	1 h bei -78 °C, dann in 6 h auf 65 °C erwärmen und 43 h bei 65 °C	78% Ausbeute, <i>dr</i> = 1.3:1 (234a:234b)
5	227	LiHMDS (3 Äq.)	TMSCl/NEt ₃ (~20 Äq.; v/v 1:1)	THF	1 h bei -78 °C, dann in 6 h auf 65 °C erwärmen und 16 h bei 65 °C	kein Umsatz

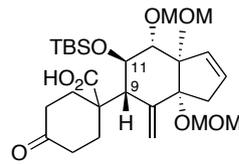
Tabelle 21 IRELAND-CLAISEN-Umlagerung der Allylester **227** und **229**.

Die diastereomeren Umlagerungsprodukte **234a** und **234b** konnten säulenchromatographisch getrennt werden. Durch Analyse der Kopplungskonstanten $J_{H9/H11}$ und nOe-Studien (Abbildung 30 und Abbildung 31) konnte die Stereochemie der beiden Diastereomere bestimmt werden (Abbildung 29). Im Umlagerungsprodukt **234a** ist $J_{H9/H11} = 0$ Hz und es gibt nOe-Kontakte zwischen H-9 und H-11, H-11 und H-12 sowie H-12 und den Protonen der Methylgruppe. Entsprechend sollte die Verbindung in der in Abbildung 30 gezeigten Konformation vorliegen, in der H-9 und H-11 *syn* zueinander stehen. Da die beiden *anti*-substituierten Protonen an C-11 und C-12 in räumlicher Nähe stehen, sollten sie äquatoriale Positionen einnehmen und H-9 steht axial. Die große Kopplung zwischen H-9 und H-11 in **234b** lässt darauf schließen, dass die beiden Protonen *anti* zueinander stehen, wobei die beiden Protonen im Sechsring vermutlich äquatoriale Positionen einnehmen, da ein schwacher nOe-Kontakt zu beobachten ist. Zudem gibt es nOe-Kontakte zwischen H-9 und H-15 und H-1', so dass die in Abbildung 31 gezeigte Konformation plausibel erscheint.



234a

$J_{H9/H11} = 0$ Hz (bs)
starker nOe-Kontakt



234b

$J_{H9/H11} = 7.1$ Hz
schwacher nOe-Kontakt

Abbildung 29 Strukturen der Umlagerungsprodukte **234a** und **234b**. bs = breites Singulett.

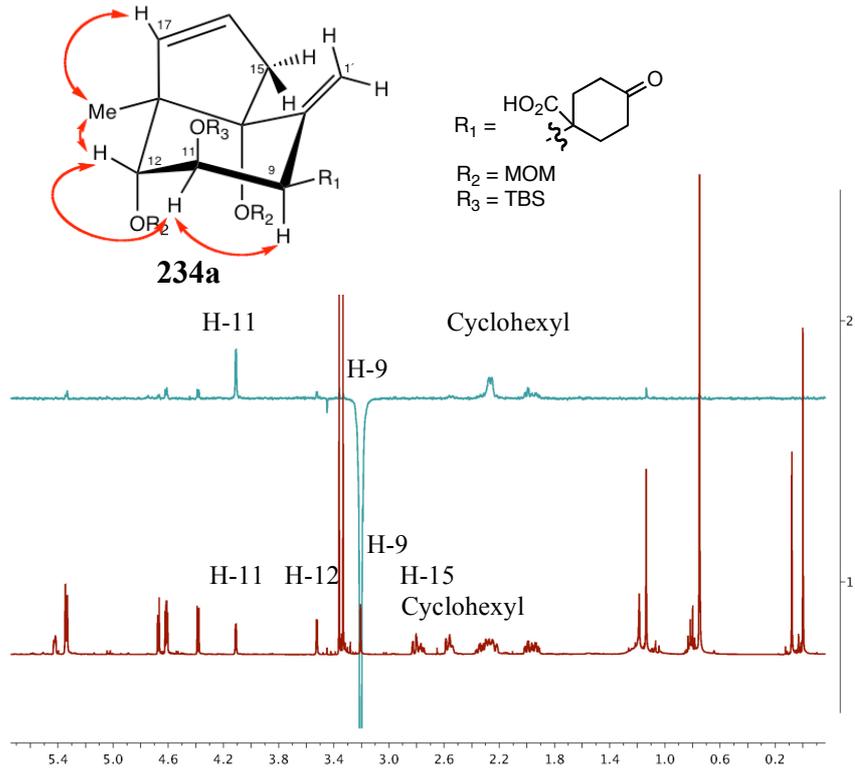


Abbildung 30 nOe-Kontakte der Carbonsäure **234a** und exemplarisch ein 1D-nOe Spektrum der Carbonsäure **234a** mit nOe-Kontakten zwischen H-9 (angeregtes Proton), H-11 und Cyclohexyl-Protonen.

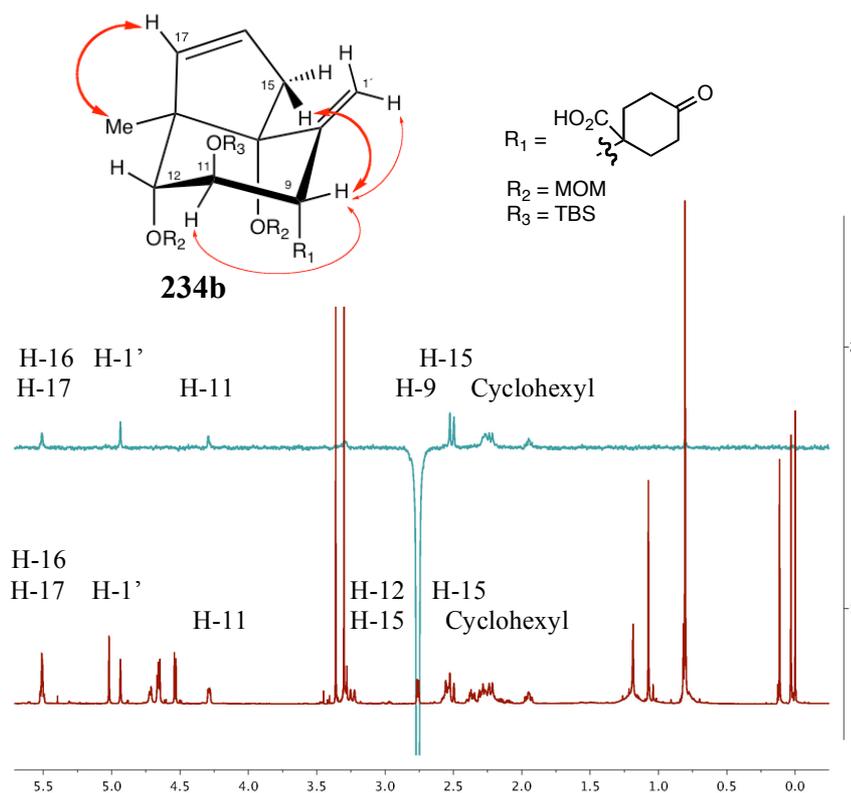


Abbildung 31 nOe-Kontakte der Carbonsäure **234b** und exemplarisch ein 1D-nOe Spektrum der Carbonsäure **234b**. nOe-Kontakte zwischen H-9 (angeregtes Proton), H-15, Cyclohexyl-Protonen, H-16/H-17 (schwacher Kontakt), H-1' (schwacher Kontakt) und H-11 (schwacher Kontakt). Die Einteilung in schwache und starke nOe-Kontakte erfolgte qualitativ; beispielsweise ist die Signalintensität von H-15 im Vergleich zur nOe-Antwort des Protons H-11 signifikant stärker.

Analog wurde die Stereochemie der Umlagerungsprodukte **235a** und **235b** bestimmt (Abbildung 32).

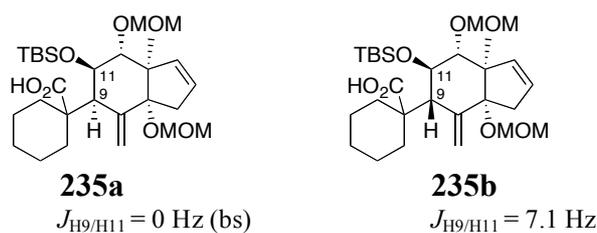


Abbildung 32 Strukturen der Umlagerungsprodukte **235a** und **235b**. bs = breites Singulett.

Im Gegensatz zu den IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen der Modellsysteme verlief die Reaktion der Allylester **229** und **227** mit geringer Seitenselektivität. Durch den anellierten Fünfring ist der *pseudo*-axiale *re*-Angriff des Silylketenacetals vermutlich aus sterischen Gründen nicht mehr stark bevorzugt. Im Fall der sigmatropen Umlagerung des Allylesters **229** wurde ein ca. 1.7:1 Gemisch der diastereomeren Carbonsäuren erhalten, wobei das Hauptdiastereomer durch *pseudo*-axialen Angriff gebildet wird (Abbildung 33).

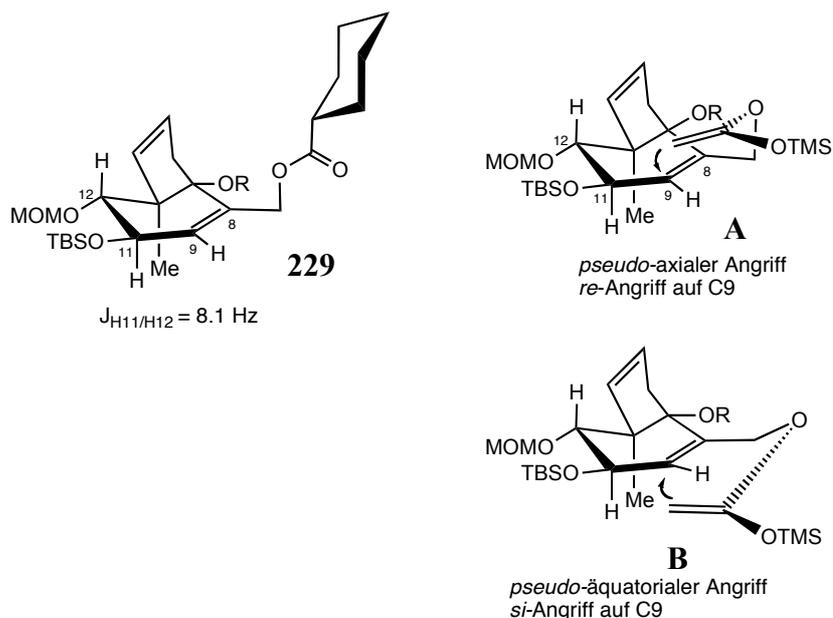
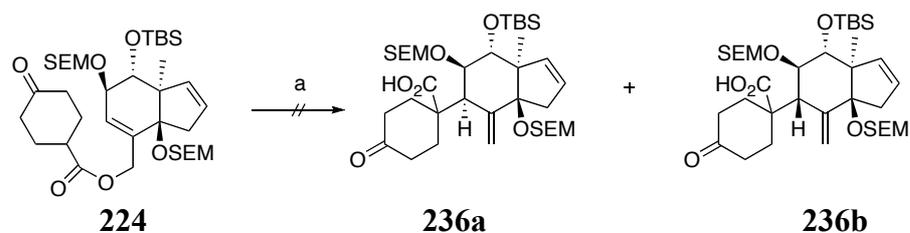


Abbildung 33 Konformation des Umlagerungsvorläufers **229** und mögliche Übergangszustände (**A** und **B**) der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung. In **A** und **B** ist der Cyclohexyrling aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit weggelassen worden. R = MOM.

Die [3,3]-sigmatrope Umlagerung des Allylesters **227** lieferte ein 1.3:1 Diastereomergemisch, so dass weder der *pseudo*-axiale noch der *pseudo*-äquatoriale Angriff bevorzugt erfolgt. Vermutlich verhindert der größere sterische Anspruch des intermediär gebildeten C3-Silylenolethers am A-Ring zusätzlich den *pseudo*-axialen Angriff.

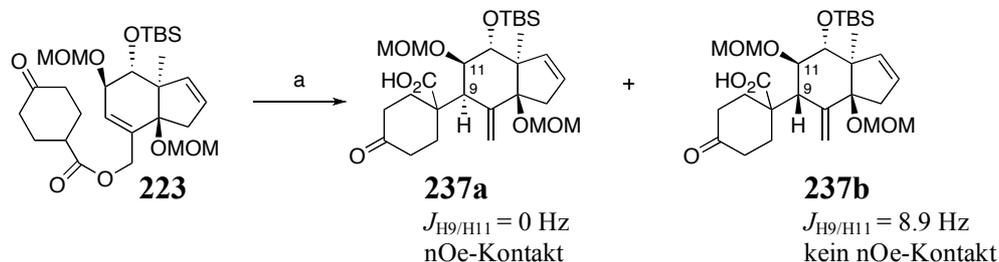
4.7.2.2 IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen der Allylester **223**, **224**, **225** und **233**

In ersten Studien zur sigmatropen Umlagerung des Allylesters **224** konnte in Übereinstimmung mit den Ergebnissen aus Kapitel 4.7.2.1 durch ein zu schnelles Erwärmen der Reaktionsmischung nur die Spaltung des Esters beobachtet werden (Schema 65).



Schema 65 Versuche zur sigmatropen Umlagerung des Allylesters **224**; Bedingungen: a) KHMDS, 2 h bei $-78 \text{ }^\circ\text{C}$, dann Zugabe von TMSCl, dann stufenlos auf RT erwärmt und anschließend direkt auf $85 \text{ }^\circ\text{C}$ erhitzt und 42 h bei $85 \text{ }^\circ\text{C}$ gerührt.

Unter Anwendung der in Kapitel 4.7.2.1 beschriebenen Reaktionsbedingungen für die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung, konnten durch Umsetzung des Allylesters **223**, das B-*seco* Limonoid Grundgerüst **237a** und sein C9-Epimer **237b** in einem Diastereomerenverhältnis von ca. 1:2 erhalten werden (Schema 66).



Schema 66 Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts; Bedingungen: a) LiHMDS, TMSCl/NEt₃, Toluol, 1 h bei -78 °C, dann in 6 h auf 65 °C graduell erwärmt und 60 h bei 65 °C gerührt, 88%, *dr* = 1:2 (**237a**:**237b**).

Die Stereochemie der Umlagerungsprodukte konnte durch Analyse der Kopplungskonstanten $J_{9H/11H}$ (Schema 66) und nOe-Studien (Abbildung 34) bestimmt werden. Die große Kopplung von 8.9 Hz zwischen H-9 und H-11 in **237b** lässt darauf schließen, dass die beiden Protonen *antiperiplanar* stehen. Dies wurde durch die nOe-Studien bestätigt, da es keinen nOe-Kontakt zwischen H-9 und H-11 gibt, während H-9 und H-11 in **237a** in räumlicher Nähe stehen. Zudem beträgt die Kopplungskonstante zwischen H-9 und H-11 in **237a** 0 Hz, so dass die beiden Protonen *syn* zueinander stehen sollten.

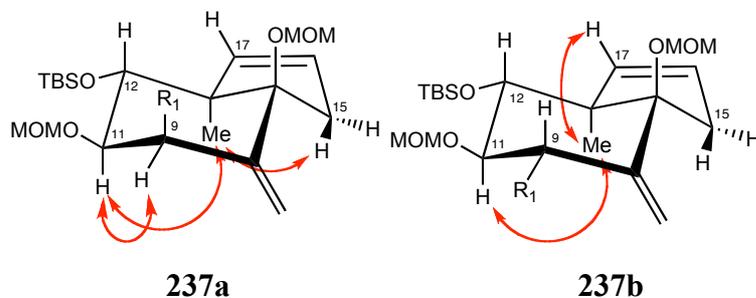


Abbildung 34 nOe-Kontakte der Carbonsäuren **237a** und **237b**.

Wie bei den IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen der C14-*epi*-Allylester (vgl. Kapitel 4.7.2.1), wurde auch bei der Umlagerung des Allylesters **223** nur eine geringe Seitenselektivität beobachtet. Die Stereochemie des Hauptdiastereomers kann nur durch einen bevorzugten *pseudo*-äquatorialen Angriff erklärt werden (Abbildung 35). Der in der Literatur beschriebene und in den Modellstudien beobachtete bevorzugte *pseudo*-axiale Angriff des Silylketenacetals auf Cyclohexenylacetate ist vermutlich aus sterischen und elektrostatischen Gründen durch den MOM-Ether an C14 nicht mehr präferiert. Der Bicyclus ist rigider als die Modell-

Umlagerungsvorläufer, so dass die Übergangszustände **A** und **B** miteinander konkurrieren ohne eine Präferenz für eine Konformation, die einen *pseudo*-axialen Angriff stark bevorzugt.

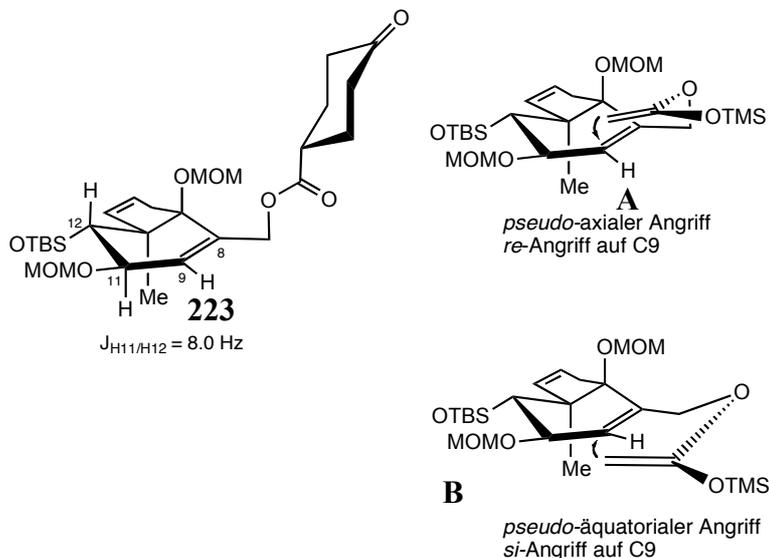
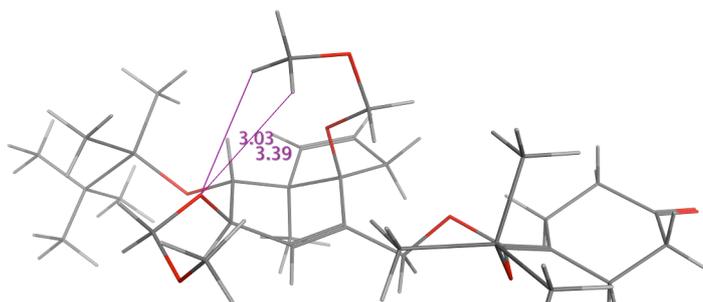


Abbildung 35 Konformation des Umlagerungsvorläufers **223** und mögliche Übergangszustände (**A** und **B**) der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung. In **A** und **B** ist der Cyclohexylring aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit weggelassen worden.

MM2-Konformationsberechnungen^[131] ergaben zudem, dass die terminale Methoxygruppe des C14-MOM-Ethers mit dem C11-Sauerstoffatom Wasserstoffbrückenbindungen bilden kann und somit der *pseudo*-axiale Angriff des Silylketenacetals zusätzlich blockiert wird (Abbildung 36). Im energetisch günstigsten Konformer beträgt der geringste Abstand zwischen dem C11-Sauerstoffatom und den Wasserstoffatomen der terminalen Methoxygruppe des C14-MOM-Ethers 3.03 Angström, was einem typischen Wasserstoffbrückenbindungsabstand entspricht. In Abbildung 36a ist gut zu erkennen, dass die MOM-Gruppe somit über den Sechsring ragt und einen *pseudo*-axialen Angriff maßgeblich blockiert. In der Überlagerung der zehn energetisch günstigsten Konformere (Abbildung 36b) ist die rigide Struktur des Bicyclus zu erkennen, wobei die MOM-Gruppe in den meisten Konformeren über den Sechsring ragt und nicht nach hinten in Richtung des Fünfrings weist.

(a)



(b)

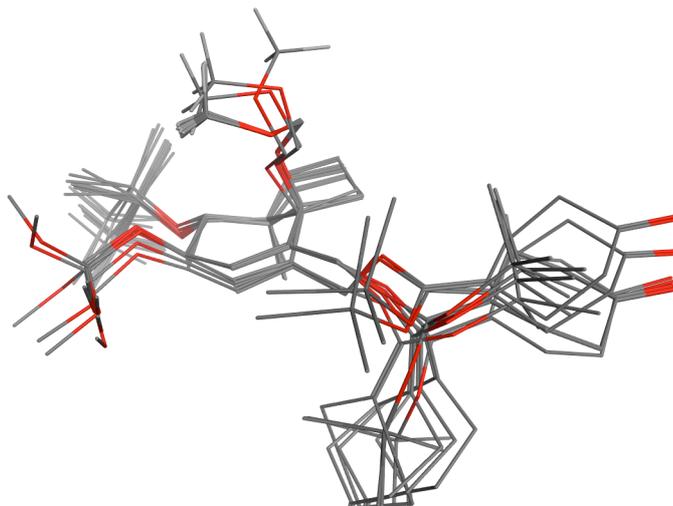
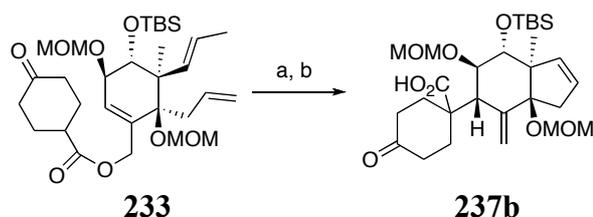


Abbildung 36 (a) Energieminimierte Konformation des Silylketenacetals des Umlagerungsvorläufers **223**; (b) Überlagerung der zehn energetisch günstigsten Konformere. Kohlenstoffatome sind in grau und Sauerstoffatome in rot dargestellt.^[131]

Der Umlagerungsvorläufer **233** sollte eine größere Flexibilität der Substituenten am C-Ring aufweisen und damit den *pseudo*-axialen Angriff durch ein mögliches „Ausweichen“, besonders des axialen C14-Substituenten, in geringerem Maße blockieren. Die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des Allylesters **233** verlief zwar mit exzellenter Diastereoselektivität, allerdings zugunsten des unerwünschten Diastereomers **237b** (Schema 67).



Schema 67 IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des Allylesters **233**; Bedingungen: a) LiHMDS, TMSCl/NEt₃, Toluol, 1 h bei –78 °C, dann innerhalb von 6 h auf 65 °C erwärmt und 40 h bei 65 °C gerührt, Ausbeute n.b., *dr* = 1:0; b) GRUBBS I-Katalysator, CH₂Cl₂, RT, 20 h, Ausbeute n.b..

Eine MM2-Konformationsanalyse^[131] ergab, dass in dem energetisch günstigsten Konformer ein *pseudo*-axialer Angriff wieder maßgeblich durch den C14-MOM-Ether blockiert wird (Abbildung 37a).

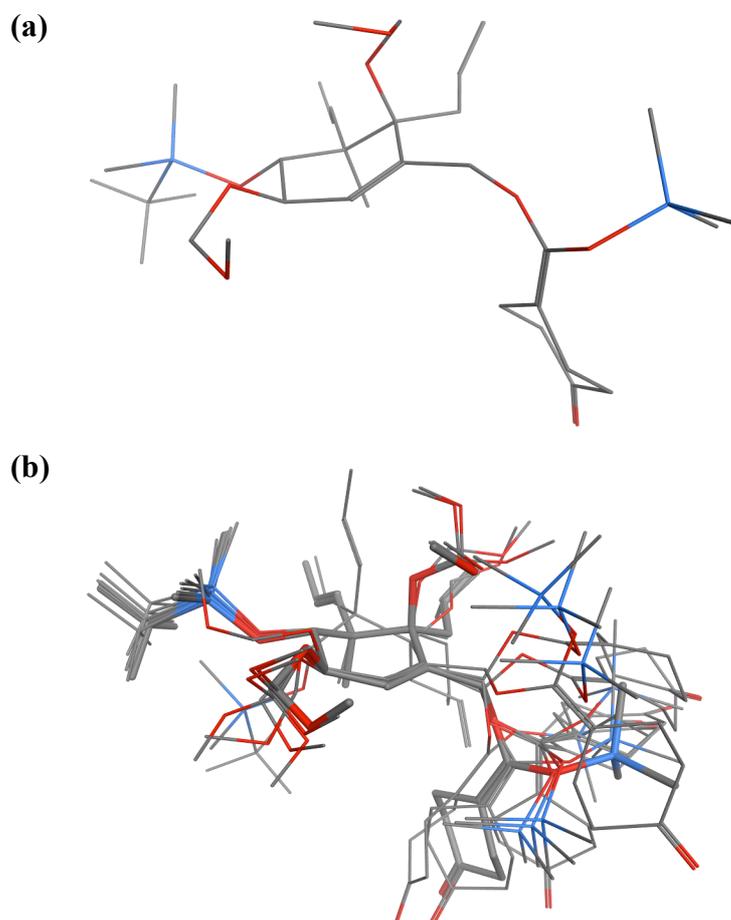


Abbildung 37 (a) Energieminimierte Konformation des Silylketenacetals des Umlagerungsvorläufers **233**; (b) Überlagerung der zehn energetisch günstigsten Konformere; die energetisch günstigste Konformation ist fett dargestellt. Kohlenstoffatome sind in grau, Sauerstoffatome in rot und Siliziumatome in blau dargestellt.^[131]

Die Überlagerung der zehn energetisch günstigsten Konformere zeigt jedoch eine deutlich erhöhte Flexibilität der Sechsring-Substituenten und vor allem auch des C14-MOM-Ethers (Abbildung 37b). Der in IRELAND-CLAISEN-Umlagerungen von Cyclohexenylacetaten präferierte *pseudo*-axiale Angriff würde somit im Vergleich zu der Umlagerung des rigiden Bicyclus **223** in geringerem Maße vom C14-Substituenten blockiert werden. Der ausschließlich *pseudo*-äquatoriale Angriff lässt sich dadurch erklären, dass der insgesamt sterisch überladene Allylester **233** nur einen *si*-Seitenangriff erlaubt.

Somit kann nur durch sigmatrope Umlagerung bicyclischer Allylester ein synthetischer Zugang zum B-*seco* Limonoid Grundgerüst ermöglicht werden, wobei der C14-MOM-Ether durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen maßgeblich den gewünschten

pseudo-axialen Angriff des Silylketenacetals blockiert und nur ein 1:2 Diastereomerengemisch zugunsten des *C9-epi*-Grundgerüsts erhalten wird.

Dementsprechend müsste für C14 eine möglichst kleine Schutzgruppe gefunden werden, die sowohl sterische aber auch elektrostatische Wechselwirkungen mit dem Silylketenacetal vermeidet und zudem keine Wasserstoffbrückenbindung mit dem Sauerstoffatom an C11 ausbilden kann. In vorherigen Studien (vgl. Kapitel 4.4.3 und 4.4.5) konnte gezeigt werden, dass Allylester mit freien Hydroxygruppen nicht umgelagert werden können, so dass ein Umlagerungsvorläufer mit freier C14-Hydroxygruppe nicht in Frage kommt. Zudem würde an C14 intermediär ein TMS-Ether gebildet werden, der aus sterischen Gründen einen *pseudo*-axialen Angriff blockieren würde. Eine einfache Methyl-Schutzgruppe ist aufgrund der harschen Abspaltungsbedingungen mit der Synthese komplexer *B-seco*-Limonoid Analoga nicht kompatibel. Eine Acetat-Schutzgruppe ist zwar verhältnismäßig klein, allerdings würde der *pseudo*-axiale Angriff besonders durch elektrostatische Wechselwirkungen verhindert werden (Abbildung 38a). Möglicherweise können durch die Verwendung einer Allyl-Schutzgruppe bessere Ergebnisse hinsichtlich Stereoselektivität der sigmatropen Umlagerung erhalten werden, da elektrostatische Wechselwirkungen minimiert würden und die Schutzgruppe relativ klein ist. In der graphischen Darstellung des energetisch günstigsten Konformers einer MM-Konformationsanalyse^[131] (Abbildung 38b) ist jedoch zu erkennen, dass der *pseudo*-axiale Angriff immer noch maßgeblich durch die C14-Schutzgruppe blockiert ist. Eine sterisch anspruchsvolle Schutzgruppe wie die Benzyl-Schutzgruppe (Abbildung 38c) würde vermutlich dazu führen, dass der *pseudo*-axiale Angriff des Silylketenacetals komplett verhindert wird.

Entsprechend wird durch den Austausch der C14-MOM-Schutzgruppe gegen eine andere vermutlich keine signifikante Verbesserung in der Stereoselektivität der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung erzielt werden können.

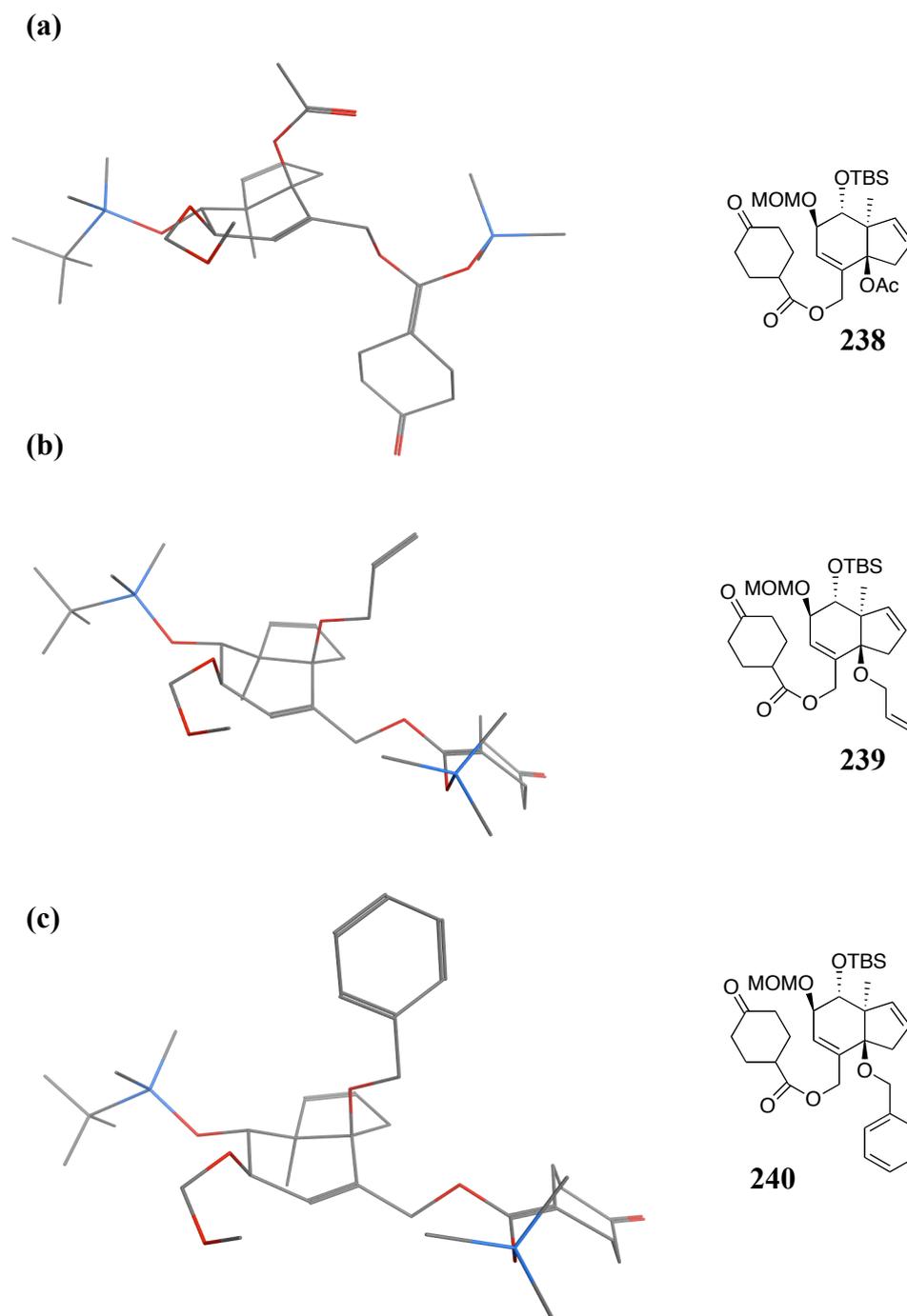
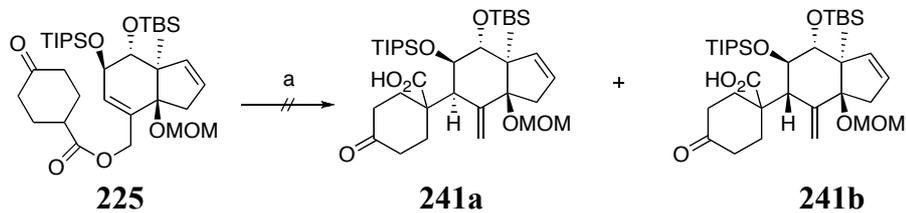


Abbildung 38 Energieminimierte Konformationen der Silylketenacetale der Allylester **238-240**. Kohlenstoffatome sind in grau, Sauerstoffatome in rot und Siliziumatome in blau dargestellt.^[131]

Durch den Austausch der C11-MOM-Schutzgruppe mit der sterisch anspruchsvollen TIPS-Schutzgruppe sollte untersucht werden, ob die damit einhergehende konformationelle Änderung des Bicyclus möglicherweise einen *pseudo*-axialen Angriff begünstigt. Unter den etablierten Reaktionsbedingungen für die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung konnten jedoch nach 2 Tagen bei 65 °C nur Spuren der Umlagerungsprodukte detektiert werden (Schema 68).

Vermutlich wird im Fall des Allylesters **225** ein Angriff des Silylketenacetals durch die sterisch anspruchsvollen Silylschutzgruppen an C11 und C12 verhindert.



Schema 68 Versuche zur IRELAND-CLAISEN-Umlagerung des Allylesters **225**; Bedingungen: a) LiHMDS, TMSCl/NEt₃, Toluol, 1 h bei -78 °C, dann innerhalb von 6 h auf 65 °C erwärmt und 2 Tage bei 65 °C gerührt.

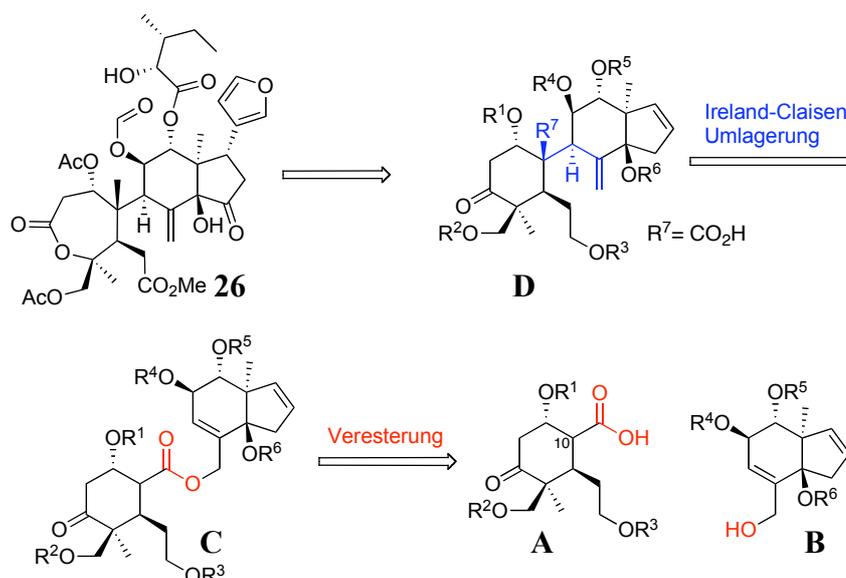
5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung

Im Rahmen der Dissertation sollten Studien zur Totalsynthese des Naturstoffs Prieurianin (**26**) durchgeführt sowie ein synthetischer Zugang zum prävalidierten *B-seco* Limonoid Grundgerüst entwickelt werden.

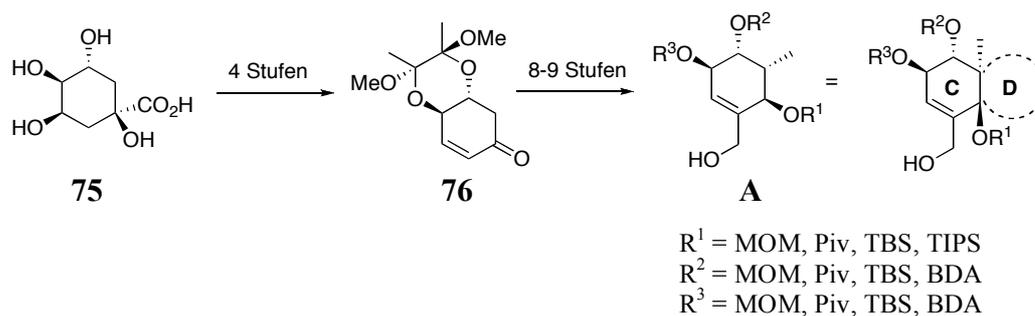
Die Synthesestrategie sollte möglichst flexibel und konvergent gestaltet werden, so dass durch einfache Modifizierung der ursprünglichen Route der Zugang zu Derivaten und einfacheren Analoga des Naturstoffs ermöglicht werden kann. Eine davon abgeleitete Struktur-Aktivitäts-Beziehung könnte dann den Weg zum Design einfacherer Analoga mit vergleichbarer biologischer Aktivität weisen.

In der Synthesestrategie (Schema 69) war eine IRELAND-CLAISEN-Umlagerung als Schlüsselschritt vorgesehen. Durch [3,3]-sigmatrope Umlagerung eines weniger komplexen Allylesters sollte das tricyclische *B-seco* Limonoid Grundgerüst erhalten werden.



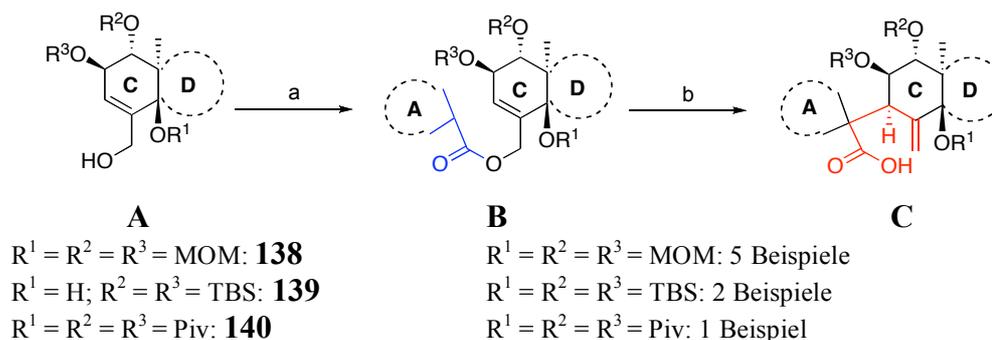
Schema 69 Retrosynthese II: IRELAND-CLAISEN-Umlagerung als Schlüsselschritt.

Um die Machbarkeit dieser Synthesestrategie zu evaluieren, wurden ausgehend von (–)-Chinasäure **75** in 12-13 Schritten geeignete C-D-Modellsysteme **A** synthetisiert (Schema 70).



Schema 70 Synthese des C-D-Modellsystems **A**.

Durch Veresterung des C-D-Modellsystems **A** (Schema 71) mit verschiedenen cyclischen und acyclischen Carbonsäuren wurden unterschiedliche Modell-Umlagerungsvorläufer **B** dargestellt. Die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung verlief mit sehr guten Ausbeuten und hohen Diastereoselektivitäten.



Schema 71 Veresterung des Modellsysteme **138**, **139** und **140** mit Modell-Westfragmenten und anschließende IRELAND-CLAISEN-Umlagerung; generelle Bedingungen: a) für **138** und **140**: EDC·HCl, DMAP, Carbonsäure, CH_2Cl_2 , RT, 15 – 22 h, Ausbeuten: 81% – quant.; für **139**: i) EDC·HCl, DMAP, Carbonsäure, CH_2Cl_2 , RT, 15 – 22 h, Ausbeuten: 79 – 81%; ii) Imidazol, TBSCl, DMAP, DMF, Ausbeuten: 96%; b) KHMDS, Toluol, 2 h bei -78°C gerührt, dann Zugabe von TMSCl, 15 min bei -78°C , dann stufenlos auf 85°C erhitzt und über Nacht bei 85°C gerührt, Ausbeuten: 75% – quant., $de = 72 - 100\%$ (s. Tabelle 8).

Das gewünschte C9-S-konfigurierte Diastereomer wurde dabei als Hauptdiastereomer gebildet, was durch einen stereoelektronisch bevorzugten axialen Angriff des Silylketenacetals auf die C-C-Doppelbindung erklärt werden kann (Abbildung 39).

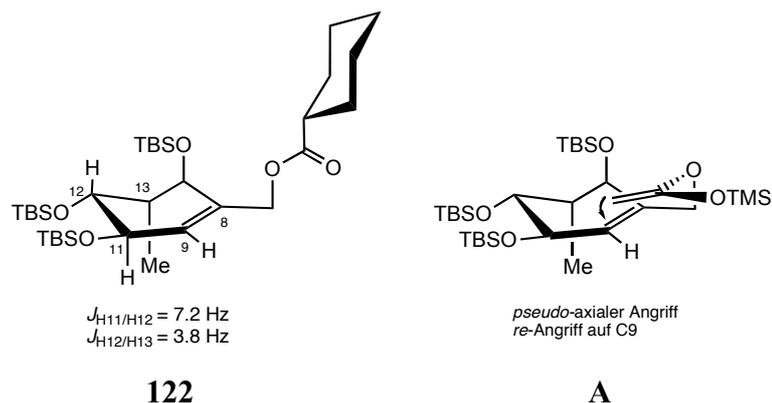
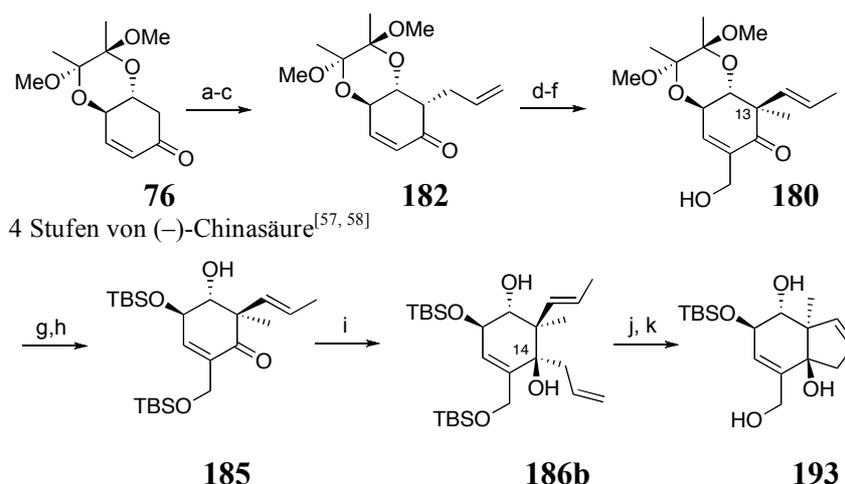


Abbildung 39 Konformation des Umlagerungsvorläufers **122** und möglicher Übergangszustand (A) der [3,3]-sigmatropen Umlagerung. In A ist der Cyclohexyrling aus Gründen der besseren Übersicht weggelassen worden.

Das *trans*-anellierte Ostfragment wurde in 15 Stufen ausgehend von (–)-Chinasäure **75** in einer Gesamtausbeute von 3% (entspricht einer durchschnittlichen Ausbeute von 79% pro Stufe) erhalten (Schema 72).

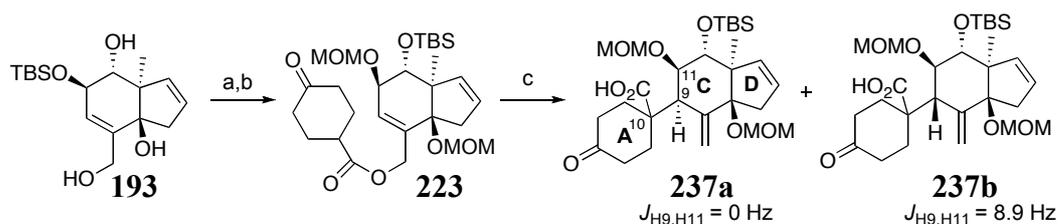


Schema 72 Synthese des Ostfragments **193**; Bedingungen: a) LiHMDS, TMSCl, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 45 min; b) NBS, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, 30 min, 68% (über 2 Stufen);^[66] c) Allyltributylzinn, AIBN, Toluol, $80\text{ }^{\circ}\text{C}$, 18 h, 81%, $de = 80\%$;^[66] d) KHMDS, THF, 30 min $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, dann MeI, 30 min RT, 74%, $de = 100\%$; e) $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$, Toluol, $65\text{ }^{\circ}\text{C}$, 2 Tage, 70% (81%^[a]); f) Paraformaldehyd, Imidazol, THF/ 1 M NaHCO_3 (v/v 2:1), RT, 19h, 74%; g) TFA/ H_2O (v/v 3:1), RT, 30 min, 84%; h) TBSCl, Imidazol, DMF, RT, 18 h, 94%; i) Tetraallylzinn, BuLi, THF, $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 30 min, 72%, $dr = \text{ca. } 2:1$ (**186a**:**186b**); j) GRUBBS I Katalysator, CH_2Cl_2 , RT, 18 h, 80%; k) HF-Pyridin, THF, $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow \text{RT}$, 20 h, 99%. [a] Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial.

Das quartäre Stereozentrum an C13 konnte substratkontrolliert mit exzellenter Stereokontrolle aufgebaut werden. Die 1,2-Addition zum Aufbau des zweiten quartären Zentrums verlief hingegen nur mit schlechter Diastereoselektivität ($dr = \text{ca. } 1:2$ (**186b**:**186a**)). Die angestrebte

chelatkontrollierte Addition (dirigierender Effekt der β -Hydroxygruppe) wird vermutlich durch das quartäre Zentrum an C13 verhindert. Reagenzkontrollierte Addition durch den Einsatz sterisch anspruchsvoller (chiraler) Reagenzien oder (chiraler) Katalysatoren blieben vermutlich aufgrund der dichten Substitution des Substrates erfolglos. Die Ringschluss-Metathese zum Aufbau des Bicyclus verlief in guter Ausbeute, so dass nach Desilylierung das Ostfragment **193** erhalten werden konnte.

Im Rahmen dieser Dissertation wurde der erste synthetische Zugang zu dem B-*seco* Limonoid Grundgerüst erarbeitet, wobei die kritische C9-C10-Bindung zwischen dem A-Ring und dem bicyclischen C-D-System durch eine IRELAND-CLAISEN-Umlagerung installiert werden konnte. Dazu wurde das Ostfragments **193** zunächst mit einem unsubstituierten A-Ring verestert (Schema 73) und anschließend geschützt, um den Allylester **223** zu erhalten, der in guter Gesamtausbeute durch eine [3,3]-sigmatrope Umlagerung in das B-*seco* Limonoid Grundgerüst **237a** und das C9-Epimer **237b** überführt werden konnte.



Schema 73 Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts **237a**; Bedingungen: a) EDC · HCl, 4-Oxocyclohexyl-carbonsäure, DMAP, CH₂Cl₂, RT, 16 h, 80%; b) DIPEA, MOMCl, NaI, THF, 50 °C, 16 h, 62%; c) LiHMDS, TMSCl/NEt₃ ($v/v = 1/1$), Toluol, -78 °C → 65 °C in 6 h, 60 h bei 65 °C, 88% Ausbeute, $dr = 1:2$ (**237a**: **237b**).

Im Gegensatz zu den [3,3]-sigmatropen Umlagerungen der Modellsysteme verlief die Reaktion des Allylesters **223** lediglich mit geringer Seitenselektivität. Der in der Literatur beschriebene^[91] und in den Modellstudien beobachtete bevorzugte *pseudo*-axiale Angriff des Silylketenacetals ist vermutlich aus sterischen und elektrostatischen Gründen durch den MOM-Ether an C14 nicht mehr präferiert (Abbildung 40). Der Bicyclus ist rigider als die Modell-Umlagerungsvorläufer, so dass die Übergangszustände **A** und **B** miteinander konkurrieren ohne eine Präferenz für eine Konformation, die einen *pseudo*-axialen Angriff stark bevorzugt. Eine MM-Konformationsanalyse ergab zudem, dass der axiale Angriff auf die C-C-Doppelbindung vermutlich durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung der terminalen Methylgruppe des C14-MOM-Ethers mit dem C11-Sauerstoffatom zusätzlich blockiert wird.

Anhand von MM-Konformationsanalysen von Allylester-Derivaten mit unterschiedlicher Schutzgruppe an C14 konnte gezeigt werden, dass auch durch den Austausch der Schutzgruppe an C14 vermutlich keine Verbesserung der Diastereoselektivität der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung erzielt werden kann.

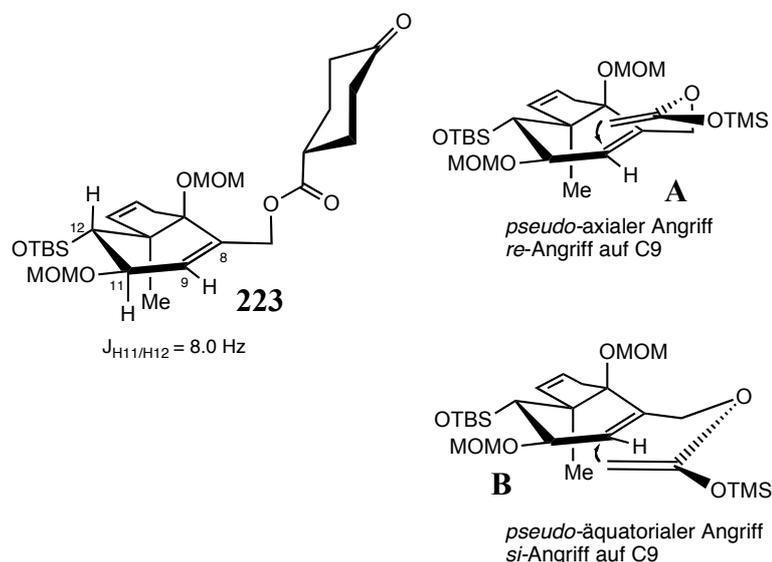


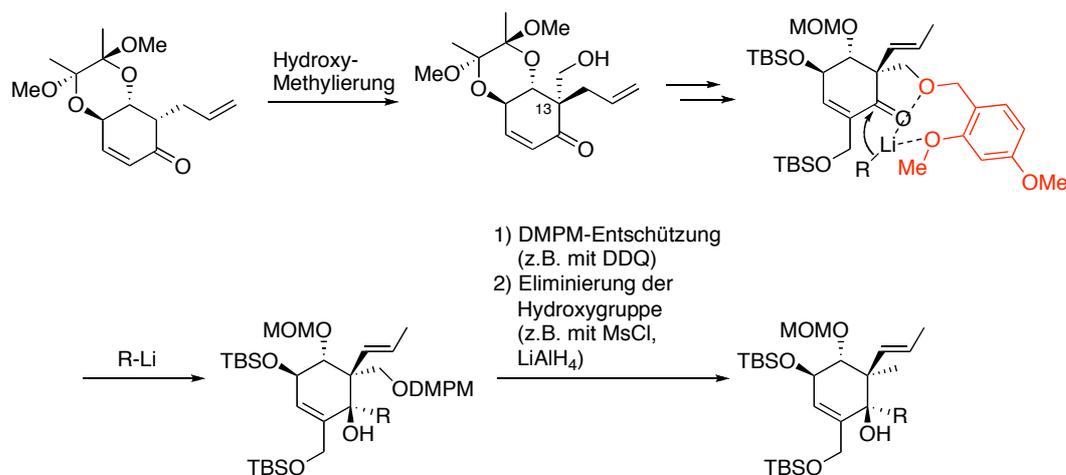
Abbildung 40 Konformation des Umlagerungsvorläufers **223** und mögliche Übergangszustände (**A** und **B**) der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung. In **A** und **B** ist der Cyclohexylring aus Gründen der besseren Übersichtlichkeit weggelassen worden.

Die Synthese des *B-seco* Limonoid Grundgerüsts **237a** und seines C9-Epipimers **237b** ermöglicht den synthetischen Zugang zu Derivaten dieser Naturstoffklasse und vereinfachten Analoga von Prieurianin (**26**), die möglicherweise dazu beitragen, die molekulare Basis für die vielfältige biologische Aktivität der *B-seco* Naturstoffe zu identifizieren.

5.2 Ausblick

Die Synthese des Ostfragments **193** ist bereits sehr gut ausgearbeitet. Lediglich der Aufbau des quartären Stereozentrums an C14 müsste durch Evaluierung anderer Strategien noch verbessert werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurde bereits eine Vielzahl alternativer Strategien zum Aufbau des quartären Zentrums untersucht. Als weitere alternative Methoden wären zum Beispiel eine Kupfer-^[132] oder Lewis-Base-^[133] katalysierte Aldolreaktion von Enolsilanen oder die von WALSH beschriebene asymmetrische Addition von Alkylzink-Reagenzien an konjugierte Enone^[134] denkbar. Möglicherweise können auch durch eine Palladium-katalysierte 1,2-Addition eines Acylzirconocenchlorids^[135] an das α,β -ungesättigte Keton **185** bessere Stereoselektivitäten erzielt werden. Denkbar wäre auch die Installation

einer dirigierenden Gruppe an C13, wie in Schema 74 dargestellt. In der Totalsynthese von (\pm)-Neovibsanin B^[136] konnten so exzellente Diastereoselektivitäten erzielt werden.



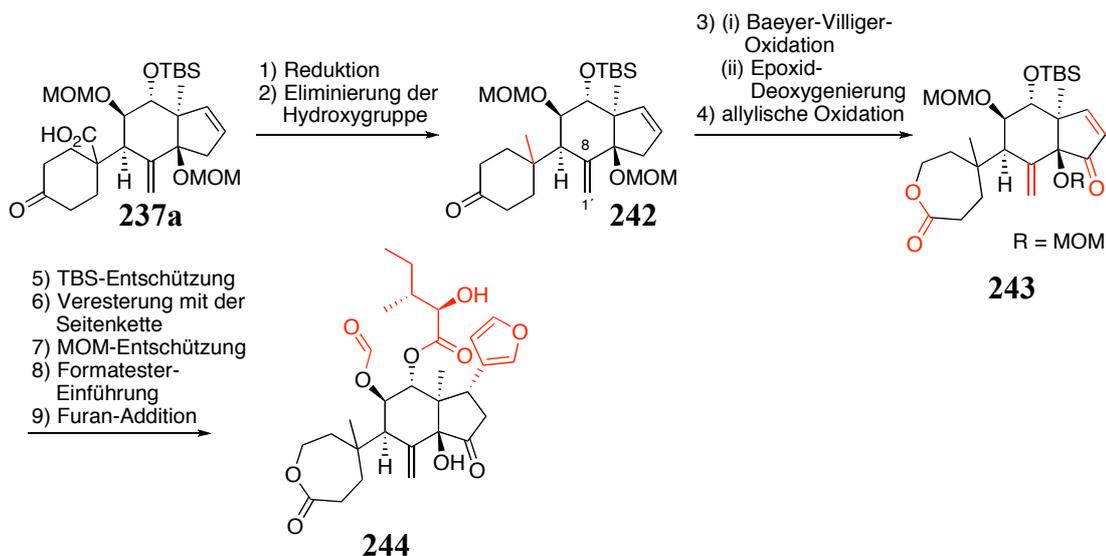
Schema 74 Einführung einer dirigierenden DMPM-Gruppe.

Nachteil dieser Strategie wäre, dass sich die Synthesesequenz durch die Installation der dirigierenden Gruppe und die nachfolgende Eliminierung maßgeblich verlängern würde. Möglicherweise kann auch durch den Einsatz sterisch anspruchsvollerer Nucleophile, wie beispielsweise Dithian^[137] oder TMSCN der äquatoriale Angriff forciert werden.

Die Synthese des *B-seco* Limonoid Grundgerüsts **237a** und seines C9-Epipimers **237b** ermöglicht den synthetischen Zugang zu Derivaten dieser Naturstoffklasse und vereinfachten Analoga von Prieurianin (**26**). Durch die in Schema 75 aufgeführte Synthesesequenz könnte beispielsweise das komplexe Prieurianin-Analogon **244** erhalten werden. Da die aufgeführten Transformationen auch in der Totalsynthese von Prieurianin (**26**) geplant sind, könnte zudem bereits die generelle Machbarkeit dieser Schritte evaluiert und die Stufen gegebenenfalls optimiert werden. In der Sequenz würde die Carbonsäure in **237a** zunächst reduziert und die erhaltene freie Hydroxygruppe anschließend eliminiert werden.^[138] Danach könnte durch BAEYER-VILLIGER-Oxidation das A-Ring-Lacton erhalten werden. Vermutlich werden unter den Reaktionsbedingungen auch die Doppelbindungen epoxidiert; die C-C-Doppelbindungen könnten aber beispielsweise durch Verwendung von Zn/NaI reinstalled werden^[139, 140]. Nach allylischer Oxidation^[140-142], Entschützungen und der Einführung der Seitenkette^[143] bzw. des Ameisensäure-Esters^[144], würde durch die abschließende stereoselektive Einführung des Furan-Rings^[145] das Prieurianin-Analogon **244** erhalten werden.

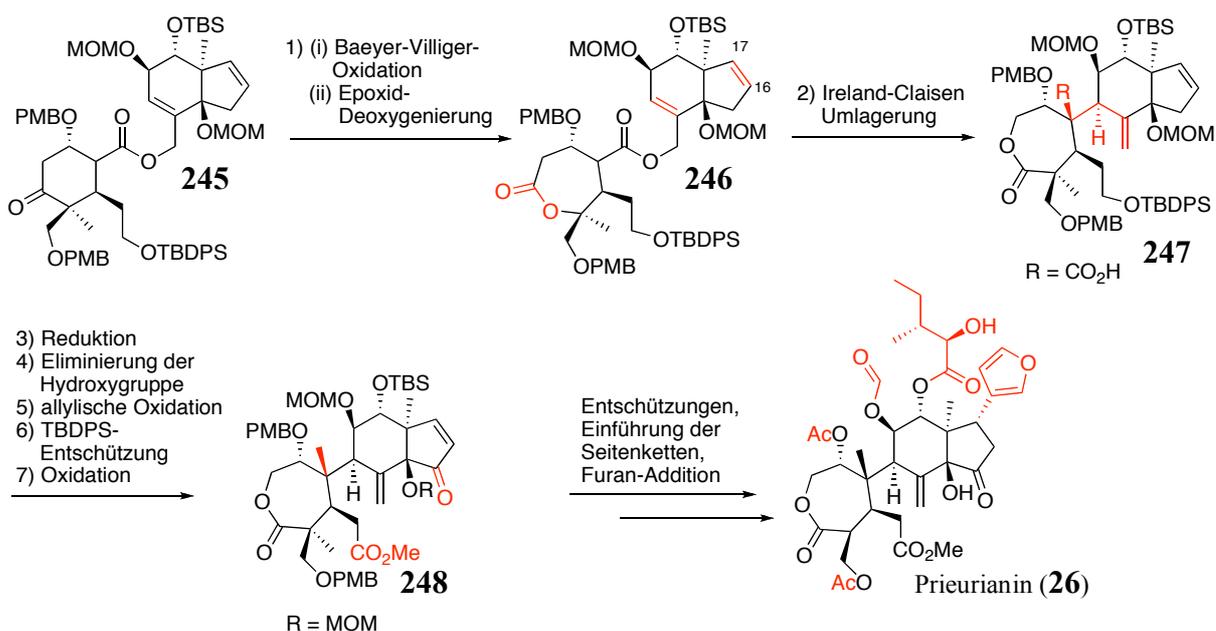
Zudem könnten ausgehend vom C14-*epi*-Ostfragement **194** komplexe Naturstoff-Analoga erhalten werden.

Nach biologischer Evaluierung der erhaltenen Prieurianin-Analoga und Synthese-Intermediate könnten bereits Struktur-Aktivitäts-Beziehungen abgeleitet werden.



Schema 75 Synthese des Prieurianin-Analogons **244**.

Nach dem Abschluss der Synthese des Westfragments **195**, kann die IRELAND-CLAISEN-Umlagerung der komplexen Allylester **245** und **246** (Schema 76) untersucht werden, da prinzipiell beide Substrate als Umlagerungsvorläufer dienen können. Hierbei gilt es zu evaluieren mit welchem Substrat bessere Ausbeuten und Diastereoselektivitäten erzielt werden können. Exemplarisch ist in Schema 76 eine Synthesesequenz aufgeführt, in der Allylester **246** in der IRELAND-CLAISEN-Umlagerung umgesetzt wird.



Schema 76 Abschluss der Totalsynthese von Prieurianin (**26**).

In den durchgeführten Modellstudien zeigte sich, dass ein C1-Substituent am A-Ring wahrscheinlich problematisch ist. Möglicherweise erfolgt die unerwünschte Eliminierung des C1-Alkoxy-Substituenten jedoch aufgrund von konformationellen Änderungen durch die zusätzlichen Substituenten am A-Ring nicht. Sollte die Eliminierung dennoch auftreten, müsste die Synthese des Westfragments angepasst werden und zum Beispiel an C1/C2 zunächst eine Doppelbindung installiert werden (vgl. Verbindung **249**, Abbildung 41), die dann nach der Umlagerung oxidiert werden könnte^[146].

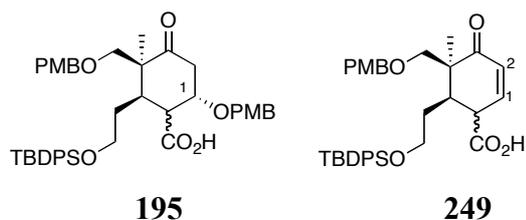


Abbildung 41 Westfragment **195** und alternatives Westfragment **249** mit C1/C2-Doppelbindung.

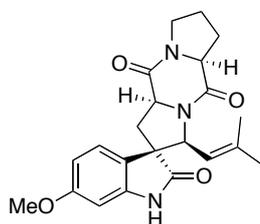
Nach erfolgreicher IRELAND-CLAISEN-Umlagerung könnten die abschließenden Schritte der Totalsynthese durchgeführt werden (Schema 76). In Analogie zu der beschriebenen Synthesesequenz für die Darstellung des Prieurianin-Analogons **244** (Schema 75), müsste die Carbonsäure im Umlagerungsprodukt **247** zunächst reduziert und die erhaltene freie Hydroxygruppe eliminiert werden. Nach allylischer Oxidation, TBDPS-Entschützung und Oxidation, könnte das komplexe Intermediat **248** erhalten werden. Abschließende Transformationen, wie Entschützungen, Acylierungen, Seitenketten- und Formatester-Einführung, sowie Furan-Addition, würden schließlich Prieurianin (**26**) liefern.

BIOS von Spirotryprostatin A Analoga

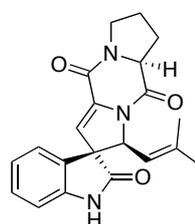
6 Einleitung

6.1 Biologische Aktivität von Spirotryprostatin A und weiteren Pyrrolidinyl-Spirooxindolen

Spirotryprostatin A (**250**)^[147] (Abbildung 42) gehört zu der Gruppe der Diketopiperazin-Alkaloide und wurde erstmals 1996 durch Fermentation des Pilzes *Aspergillus fumigatus* gewonnen. Spirotryprostatin A (**250**) inhibiert, wie das strukturverwandte Spirotryprostatin B (**251**)^[148], den Zellzyklus in der G2/M Phase mit IC₅₀-Werten im mikromolaren Bereich (Abbildung 42), wobei der genaue Wirkmechanismus bisher nicht bekannt ist.



Spirotryprostatin A (**250**)
IC₅₀ = 197.5 μM



Spirotryprostatin B (**251**)
IC₅₀ = 14.0 μM

Abbildung 42 Strukturen von Spirotryprostatin A (**250**) und Spirotryprostatin B (**251**) und IC₅₀-Werte für die Zellzyklus-Inhibition in der G2/M Phase in murinen tsFT210-Zelllinien.

Neben den Spirotryprostatinen A-E^[149] gibt es eine Vielzahl von weiteren Naturstoffen mit dem gleichen 3,3'-Pyrrolidinyl-Spirooxindol-Strukturmotiv, die ein breites Spektrum biologischer Aktivitäten aufweisen.^[150]

Im Zuge der ersten Totalsynthese^[151] von Spirotryprostatin A (**250**) konnten drei Analoga erhalten werden, die das Wachstum von humanen MCF-7 und MDA MB-468 Brustkrebszelllinien stärker inhibieren als der Naturstoff (Abbildung 43).

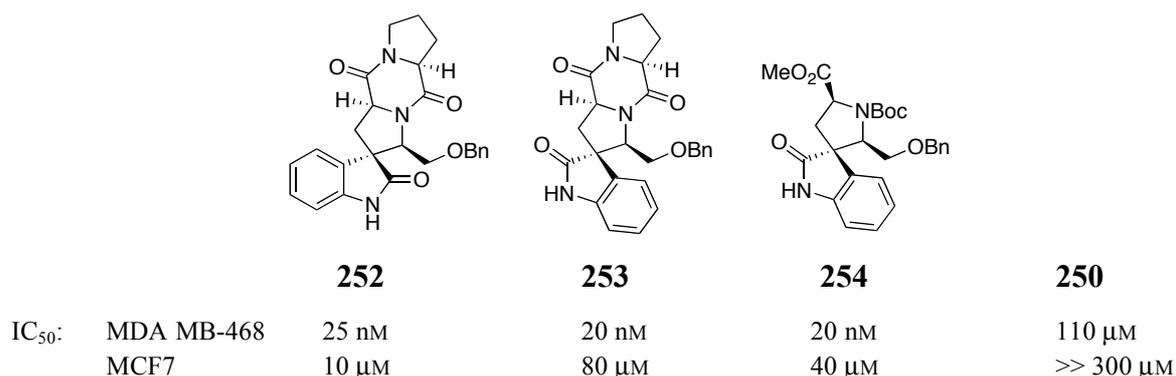


Abbildung 43 Strukturen der Spirotryprostatin A Analoga **252-254** und IC₅₀-Werte für die Inhibierung des Wachstums von humanen MDA MB-468 und MCF7 Brustkrebszelllinien.

Zudem zeigen viele weitere Spirooxindole nicht-natürlicher Herkunft signifikante biologische Aktivitäten. Verbindung **255** inhibiert beispielsweise die p53-MDM2 Protein-Protein-Wechselwirkung und ist damit wichtig für die Regulierung der tumorunterdrückenden Aktivität des p53-Proteins^[152]. Spirooxindol **256** inhibiert Mitose, verursacht fehlerhafte Chromosomenanordnung und inhibiert Tubulin-Wachstum in Zellen.^[153]

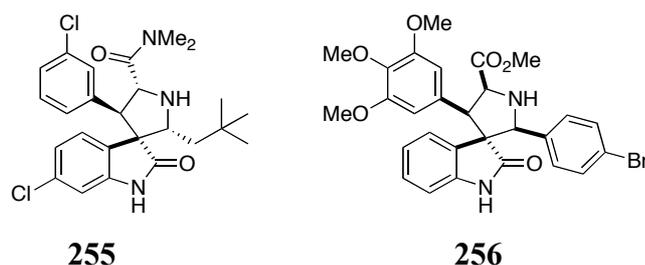


Abbildung 44 Strukturen der Spirooxindole **255** und **256** mit signifikanter biologischer Aktivität.

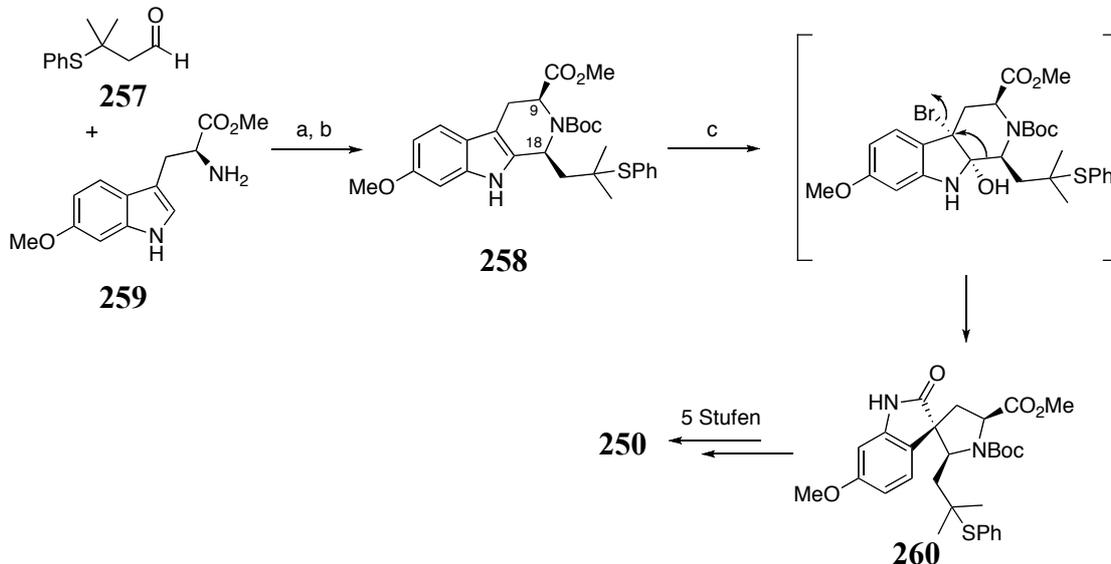
6.2 Bisherige Synthesen von Pyrrolidiny-Spirooxindolen

Aufgrund der Vielzahl an biologisch aktiven Naturstoffen und medizinisch relevanten Molekülen mit dem 3,3'-Pyrrolidiny-Spirooxindol-Strukturmotiv, wurde in letzter Zeit eine Reihe von asymmetrischen Methoden entwickelt, um stereoselektiven Zugang zu diesem Grundgerüst zu erhalten.^[154]

Im Folgenden wird kurz der Schlüsselschritt der Synthesestrategie der ersten Totalsynthese von Spirotryprostatin A (**250**) vorgestellt. Zudem werden die bisherige Arbeiten, in denen das 3,3'-Pyrrolidiny-Spirooxindol-Strukturmotiv über eine 1,3-dipolare Cycloaddition aufgebaut wird, präsentiert, da für die geplante Biologie-orientierte Synthese von Spirotryprostatin A Analoga ebenfalls eine [3+2]-Cycloaddition vorgesehen war.

6.2.1 Erste Totalsynthese von Spirotryprostatin A

DANISHEFSKY berichtete 1998 von der ersten Totalsynthese von Spirotryprostatin A (**250**).^[151] Schlüsselschritt der Synthese war eine NBS-vermittelte oxidative Umlagerung des β -Carbolins **258** (Schema 77). Nach weiteren fünf Stufen konnte der Naturstoff erhalten werden.

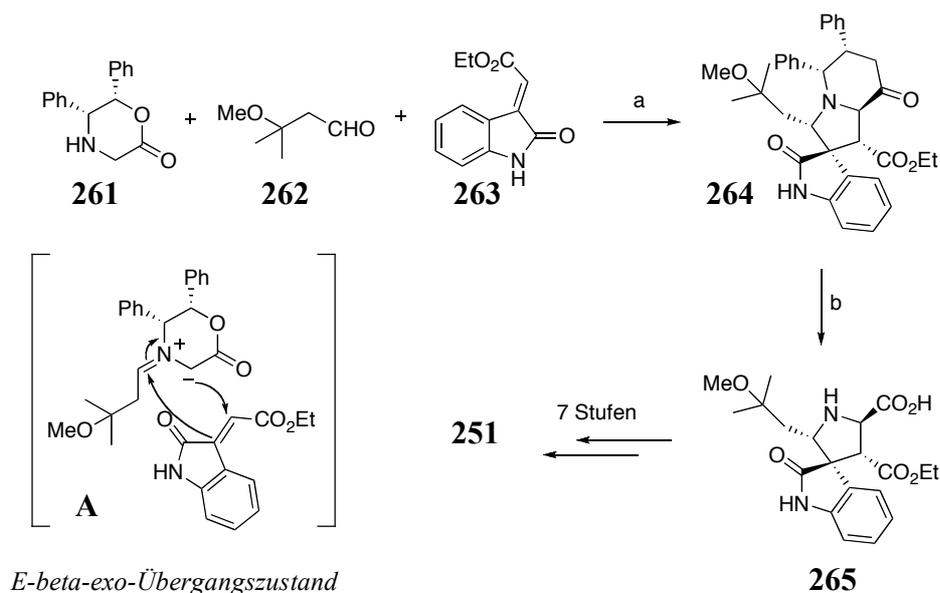


Schema 77 Synthesestrategie der ersten Totalsynthese von Spirotryprostatin A (**250**) von DANISHEFSKY; Bedingungen: a) TFA, 4Å MS, CH₂Cl₂, 88% (2:1 Gemisch aus *cis/trans* Isomeren); b) (Boc)₂O, CH₃CN, Et₃N, Rückfluss, 84%^[a]; c) NBS, THF/H₂O, AcOH, 46%^[a].^[151] [a] Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial.

6.2.2 Asymmetrische [3+2]-Cycloadditionen

6.2.2.1 Substratkontrollierte, stereoselektive [3+2]-Cycloadditionen

Im Zuge der Totalsynthese von Spirotryprostatin B (**251**), generierte WILLIAMS das Spirooxindol-Grundgerüst in einer Dreikomponentenreaktion unter Verwendung von Morpholinon **261**, Aldehyd **262** und Oxindolyldenacetat **263** (Schema 78).^[155] **261** und **262** bilden *in situ* ein *E*-konfiguriertes Azomethinylid, welches in einer [3+2]-Cycloaddition mit dem Dipolarophil **263** umgesetzt werden kann. Dabei verläuft die Reaktion über einen *E*- β -*exo*-Übergangszustand **A** (Schema 78; *E*: Ylid-Geometrie; *beta*: Annäherung des Dipolarophils von oben), wobei nur Diastereomer **264** gebildet wird, welches die gewünschte Stereochemie des Naturstoffs aufweist. Die Abspaltung des chiralen Auxiliars verlief unproblematisch und lieferte Aminosäure **265** in sehr guter Ausbeute. Die Totalsynthese konnte nach weiteren sieben Stufen abgeschlossen werden.

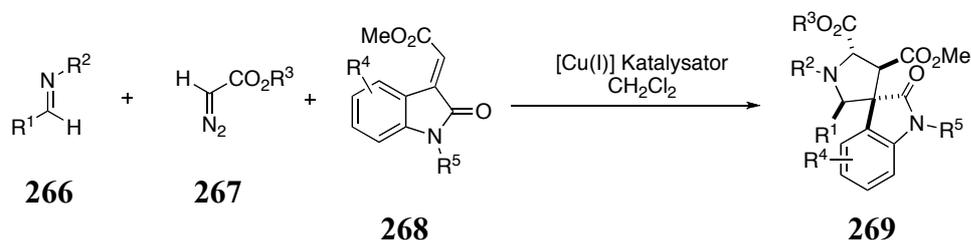
*E*-beta-exo-Übergangszustand

Schema 78 Asymmetrische 1,3-dipolare Cycloaddition in der Totalsynthese von Spirotryprostatin B (**251**) von WILLIAMS; Bedingungen: a) 3Å MS, Toluol, 82%; b) H₂, PdCl₂, THF, EtOH, 4 bar, 36 h, 99%.^[155]

Analog konnte später Spirotryprostatin A (**250**)^[156] dargestellt werden und auch SCHREIBER^[157] nutzte die von WILLIAMS entwickelte stereoselektive Dreikomponentenreaktion, um das Pyrrolidinyl-Spirooxindol Grundgerüst im Rahmen einer Diversitäts-orientierten Synthese (DOS) aufzubauen.

6.2.2.2 Katalytische diastereoselektive [3+2]-Cycloaddition

SCHEIDT^[158] entwickelte eine katalytische, diastereoselektive Dreikomponentenreaktion, um eine Pyrrolidinyl-Spirooxindol-Bibliothek aufzubauen (Schema 79).



Schema 79 Katalytische, diastereoselektive Dreikomponentenreaktion zum Aufbau einer Pyrrolidinyl-Spirooxindol-Bibliothek nach SCHEIDT.^[158]

Die Diazoverbindung **267** wurde durch Zugabe des Kupfer(I)-Katalysators in ein Metallcarbenoid überführt und reagierte mit dem Imin **266** zum *E*-konfigurierten Azomethinylid, welches ohne signifikante Isomerisierung in einer 1,3-dipolaren

Cycloaddition mit dem Dipolarophil **268** regio- und diastereoselektiv zum Pyrrolidinyl-Spirooxindol **269** umgesetzt werden konnte.

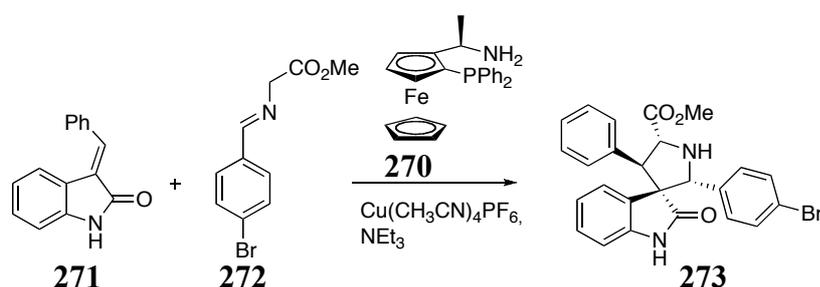
6.2.2.3 Katalytische enantioselektive [3+2]-Cycloadditionen

Kürzlich wurden die ersten beiden katalytischen, enantioselektiven Methoden zur Synthese des privilegierten Spirooxindol-Grundgerüsts entwickelt.

GONGS Strategie basiert auf einer organokatalysierten 1,3-dipolaren Cycloaddition eines *in situ* gebildeten Azomethinylids an ein 3-Aryliden- oder Alkylidenoxindol.^[159] Beide Reaktionspartner bilden Wasserstoffbrückenbindungen zum Organokatalysator, einer chiralen Phosphorsäure, aus, wodurch hohe Enantio- und Regioselektivitäten erreicht werden können.

Die hohe Regioselektivität resultiert aus einer Stabilisierung durch eine bevorzugte π - π Wechselwirkung zwischen dem Oxindolring und dem konjugierten Ester im Azomethinylid.

ANTONCHICK entwickelte die erste Lewis-Säure-katalysierte enantioselektive [3+2]-Cycloaddition eines Azomethinylids an ein 3-Aryliden- oder Alkylidenoxindol (Schema 80).^[153]



Schema 80 Repräsentative enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition zwischen dem Dipolarophil **271** und dem Imin **272** in Anwesenheit eines chiralen Lewis-Säure-Katalysators, welcher *in situ* aus $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ und dem Ferrocen-Liganden **270** gebildet wird.^[153]

Die hohe Stereokontrolle wird durch die Bildung eines tetraedrischen Komplexes **A** erklärt (Abbildung 45), in dem (1) das Metallatom durch den Liganden **270** und das Imin **272** koordiniert wird; (2) sterische Wechselwirkungen minimiert werden; und (3) das Dipolarophil **271** von der am wenigsten gehinderten Seite angreift. Deprotonierung des chiralen Komplexes **A** führt zur Bildung des Azomethinylids, welches in einer 1,3-dipolaren Cycloaddition mit dem Dipolarophil reagieren kann. Zusätzliche Stabilisierung des Übergangszustandes wird durch die Ausbildung einer Wasserstoffbrückenbindung zwischen der Amino-Gruppe des Liganden und der Carbonyl-Gruppe des Oxindols erreicht.

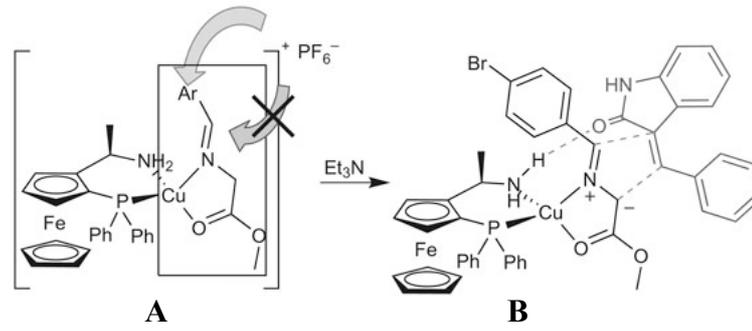


Abbildung 45^[153] Mögliche Struktur des tetraedrigen Übergangszustandes, welcher durch Koordination des Cu^+ mit dem Liganden **270** und dem Imin **272** gebildet wird.

7 Aufgabenstellung

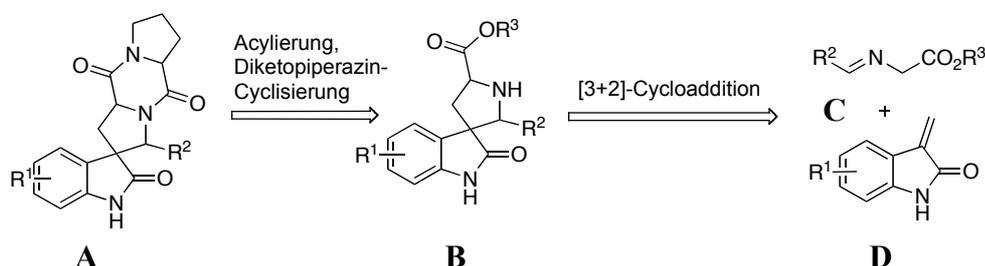
Aufgrund der signifikanten biologischen Aktivität von Spirotryprostatin A und anderen Pyrrolidinyl-Spirooxindolen natürlicher und nicht-natürlicher Herkunft, sollte im Rahmen einer Biologie-orientierten Synthese durch die Entwicklung einer Eintopfreaktion, die eine enantioselektive [3+2]-Cycloaddition als Schlüsselschritt beinhaltet, ein effizienter synthetischer Zugang zu einer Spirotryprostatin A-Verbindungsbibliothek ermöglicht werden.

8 Synthetische Arbeiten

8.1 Retrosynthese

Retrosynthetisch kann das Spirotryprostatin A Grundgerüst **A** auf einen Iminoester **C** und ein 3-Methylenoxindol **D** zurückgeführt werden (Schema 81). Durch eine katalytische enantioselektive [3+2]-Cycloaddition dieser beiden Bausteine könnte in einem Schritt ein quaternäres Spirozentrum, sowie zwei tertiäre Stereozentren selektiv aufgebaut werden. Nach Acylierung des gehinderten Amins mit (*L*)-FmocProCl und anschließender Fmoc-Entschützung, welche eine Diketopiperazin-Cyclisierung auslöst, könnte das pentacyclische Spirotryprostatin A Grundgerüst erhalten werden.

Spiropyrrolidine mit einem weiteren Stereozentrum konnten enantioselektiv durch eine 1,3-dipolare Cycloaddition unter Verwendung von Aryliden- oder Alkyldenindolinonen als Dipolarophile erhalten werden (vgl. Kapitel 6.2.2.3).^[153, 159] α,α -Disubstituierte Alkene^[160] wurden allerdings vermutlich aufgrund ihrer geringeren Reaktivität, die durch das Fehlen eines aktivierenden Substituenten erklärt werden kann, noch nicht in enantioselektiven katalytischen [3+2]-Cycloaddition eingesetzt.

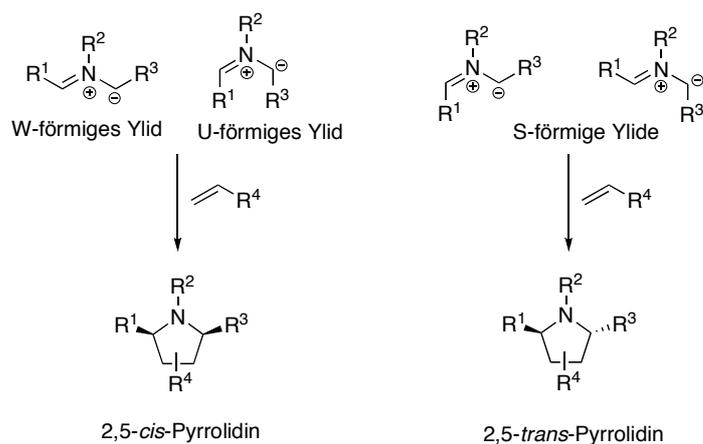


Schema 81 Retrosynthese des Spirotryprostatin A Grundgerüsts **A**.

1,3-dipolare Cycloadditionen finden breite Anwendung in der Synthese von Naturstoffen und Pharmazeutika, da sie aufgrund der hohen Regio- und Stereoselektivität effektiv fünfgliedrige Heterocyclen aufbauen können.^[160] Besonders Reaktionen von Azomethinyliden mit Alkenen wurden vielfach eingesetzt, um stereoselektiv substituierte Pyrrolidine aufzubauen.

In 1,3-dipolaren Cycloadditionen sind sechs π -Elektronen involviert und die Reaktion ist entsprechend den WOODWARD-HOFFMANN Regeln ein thermisch erlaubter suprafacialer Prozess. Die Cycloaddition verläuft vermutlich konzertiert, da die relative Stereochemie des Alken-Dipolarophils im Cycloaddukt erhalten bleibt. Möglicherweise sind aber auch diradikalische oder zwitterionische Intermediate involviert.

Die Stereochemie im Produkt ist abhängig von der Geometrie des Dipols und des Dipolarophils, so dass die 2,5-Stereochemie im Pyrrolidin-Produkt von der Geometrie des Azomethinylids bestimmt wird, während die 3,4-Stereochemie von der Alken-Geometrie des Dipolarophils abhängt. Beispielsweise resultieren 2,5-*cis*-disubstituierte Pyrrolidine aus der Reaktion mit W- und U-förmigen Dipolen, während 2,5-*trans*-disubstituierte Pyrrolidine durch Reaktion mit S-förmigen Yliden gebildet werden (Schema 82). Aufgrund von möglichen Isomerisierungen der Azomethinylide kann es allerdings zu Produktgemischen kommen.



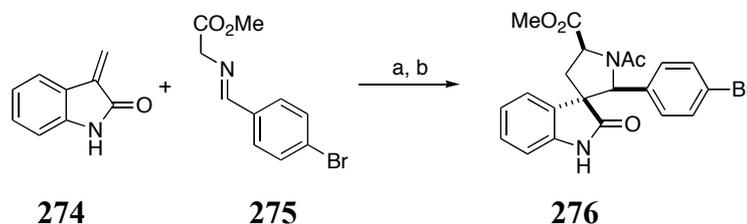
Schema 82^[160] Bestimmung der Stereochemie im Cycloaddukt durch die Geometrie der Azomethinylide.

Aufgrund der umfangreichen Literatur über die Regio- und Stereoselektivität von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Azomethinyliden, konnte die Synthese von Spirotryprostatin A Analoga effektiv geplant werden. *E*-konfigurierte Imine sollten nach Deprotonierung W-förmige Azomethinylide bilden und somit nach der Cycloaddition eine 2,5-*cis*-Konfiguration im Pyrrolidin-Ring generieren. Die Reaktion verläuft vermutlich mit gleicher Regioselektivität wie die Cycloaddition mit 3-Aryliden- oder Alkylidenindolinonen (vgl. Kapitel 6.2.2). Durch die Verwendung eines chiralen Lewis-Säure-Katalysators sollte ein enantio- sowie diastereoselektiver und regioselektiver Zugang zu Spirotryprostatin A Derivaten ermöglicht werden.

8.2 BIOS von Spirotryprostatin A Analoga

Dr. Andrey ANTONCHICK evaluierte zunächst verschiedene Reaktionsbedingungen, um N-(4-Brombenzyliden)glycinmethylester **275** und 3-Methylenoxindol **274** in einer [3+2]-Cycloaddition unter Verwendung von verschiedenen Ferrocen-basierten Liganden **277 a-g** (Abbildung 46) und $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ umzusetzen (Schema 83, Tabelle 22).^[161] Der

Pyrrrolidin-Stickstoff wurde selektiv vor der Aufarbeitung geschützt, um Isomerisierungen der 3,3'-Pyrrrolidinyli-Spirooxindole aufgrund eines Retro-Mannich/Mannich Gleichgewichts zu verhindern. Die besten Ergebnisse hinsichtlich Enantiomerenüberschuss, Diastereoselektivität und Ausbeute wurden mit 5 mol% des Ferrocen-Liganden **277d** und 5 mol% des Kupfer-Katalysators $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ in CH_2Cl_2 erzielt (Tabelle 22, Eintrag 15).



Schema 83 Evaluierung verschiedener Reaktionsbedingungen für die 1,3-dipolare Cycloaddition;^[161] Bedingungen: a) Iminoester (1.0 Äq.), 3-Methylenoxindol (1.5 Äq.), $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5 mol%), Ligand **277 a-g** (5 mol%), NEt_3 , Lösungsmittel (0.1 M), bei RT für die in Tabelle 22 angegebene Zeit, b) Zugabe von Ac_2O (1.05 Äq.); verwendete Liganden und Lösungsmittel: s. Tabelle 22.

Eintrag	Ligand	Lösungs- mittel	Zeit [h]	Ausbeute ^[a] [%]	<i>dr</i> ^[b]	<i>ee</i> ^[c] [%]
1	277a	CH_2Cl_2	1.5	60	1/20	88
2	277b	CH_2Cl_2	1	51	1/6	56 ^[d]
3	277c	CH_2Cl_2	1	72	1/20	65
4	277d	CH_2Cl_2	1	56	1/15	91 ^[d]
5	277e	CH_2Cl_2	1	63	1/20	62 ^[d]
6	277f	CH_2Cl_2	1	63	1/5	69
7	277g	CH_2Cl_2	2	78	1/20	45 ^[d]
8 ^[l]	277d	THF	3	33	1/10	95 ^[d]
9	277d	Toluol	12	Spuren	n.b.	n.b.
10	277d	Et_2O	12	Spuren	n.b.	n.b.
11 ^[e]	277d	CH_2Cl_2	1	53	1/15	90 ^[d]
12 ^[f]	277d	CH_2Cl_2	0.8	52	1/15	94 ^[d]
13 ^[g]	277d	CH_2Cl_2	3	45	1/12	71 ^[d]
14 ^[h]	277d	CH_2Cl_2	4	51	1/18	95 ^[d]
15 ^[i]	277d	CH_2Cl_2	2	56	1/18	95 ^[d]

Tabelle 22 Evaluierung verschiedener Reaktionsbedingungen für die 1,3-dipolare Cycloaddition;^[161] [a] Ausbeute des Hauptdiastereomers nach säulenchromatographischer Reinigung; [b] durch Analyse des ^1H NMR bestimmt; [c] durch HPLC Analyse bestimmt; [d] anderes Enantiomer; [e] 10 mol% des Liganden **277d**; [f] 10 mol% von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ und 10 mol% des Liganden **277d**; [g] 3 mol% von $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ und 3 mol% des Liganden **277d**; [h] bei 0 °C durchgeführt; [i] erst 30 min bei 0 °C und dann auf RT erwärmen lassen.

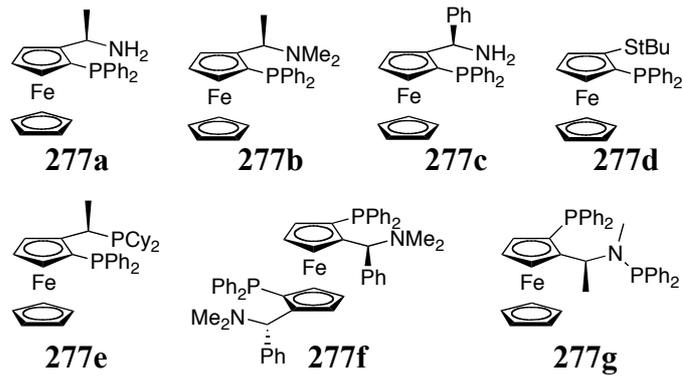
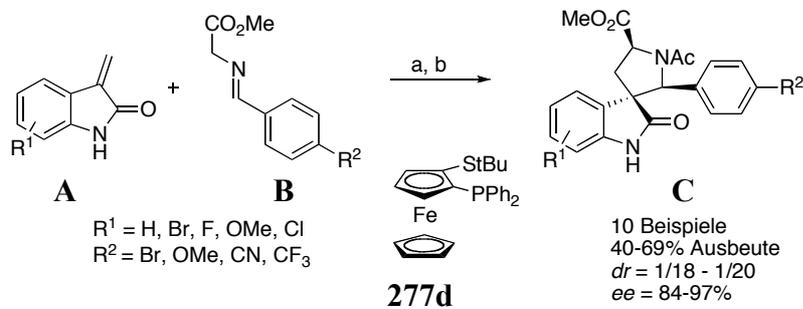


Abbildung 46 Ferrocen-Liganden 277 a-g.

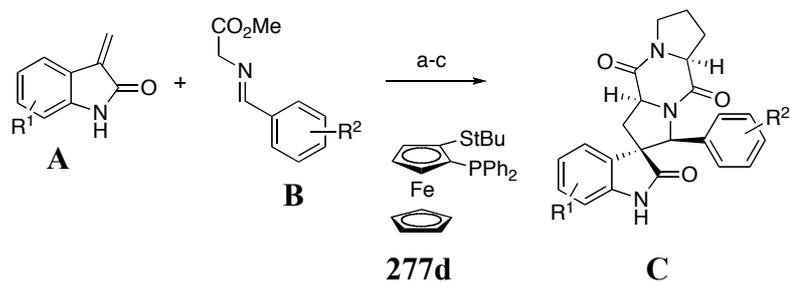
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde das Substrat-Spektrum der enantioselektiven katalytischen [3+2]-Cycloaddition evaluiert (Schema 84).^[161] Benzylidenglycin-Derivate reagierten sowohl mit elektronenziehenden als auch mit elektronenschiebenden Substituenten mit exzellentem Enantiomerenüberschuss und hohen Diastereoselektivitäten. Unabhängig von der elektronischen Eigenschaft der Substituenten der verschiedenen 3-Methylenoxindole konnten exzellente Ergebnisse erhalten werden. Eine Schützung des 3-Methylenoxindol-Stickstoffs war nicht erforderlich. Die absolute Konfiguration des Hauptstereoisomers konnte mit Hilfe einer Kristallstruktur bestimmt werden.



Schema 84 Evaluierung des Substrat-Spektrums für die katalytische enantioselektive Cycloaddition von Azomethinyliden und 3-Methylenoxindolen,^[161] Bedingungen: a) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5 mol%), Ligand **277d** (5 mol%), NEt_3 ; b) Ac_2O .

Um synthetischen Zugang zu stereochemisch komplexen pentacyclischen Spirotryprostatin A Analoga zu erhalten, wurde die etablierte Methode in einer Eintopfsynthese angewendet (Schema 85). Diese beinhaltet die enantioselektive 1,3-dipolare Cycloaddition, eine Acylierung des gehindertenamins mit (*L*)-FmocProCl sowie eine Fmoc-Entschützung, die sofort eine Diketopiperazin-Cyclisierung auslöst und damit das pentacyclische Gerüst

aufbaut. In dieser Eintopf-Sequenz konnten sechs Spirotryprostatin A Analoga **278-283** in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden (Abbildung 47).



Schema 85 Eintopfsynthese von Spirotryprostatin A Analoga: Bedingungen: a) $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ (5 mol%), Ligand **277d** (5 mol%), NEt_3 , CH_2Cl_2 ; b) (*L*)-FmocProCl; c) Piperidin; Ausbeuten und Strukturen der isolierten Verbindungen: s. Abbildung 47.

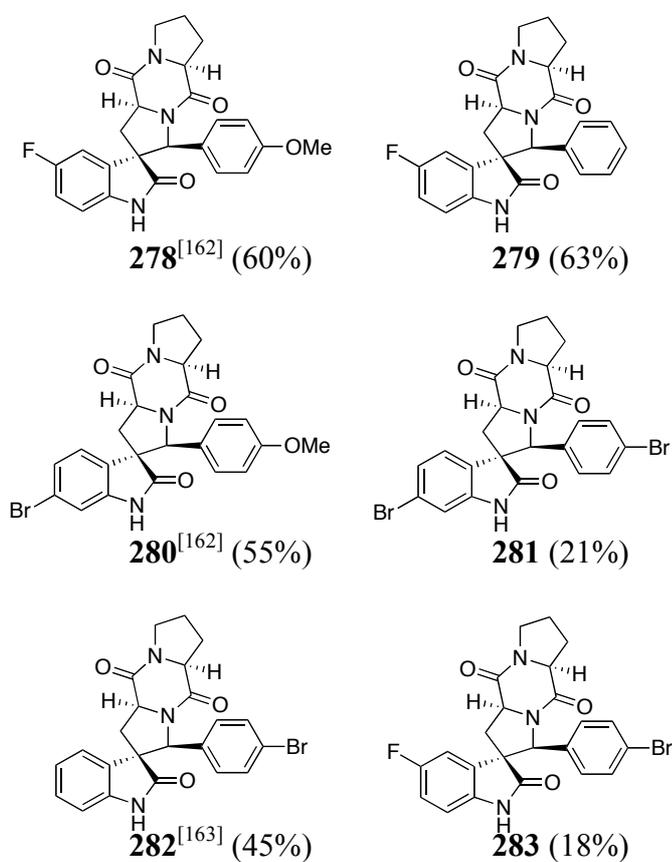
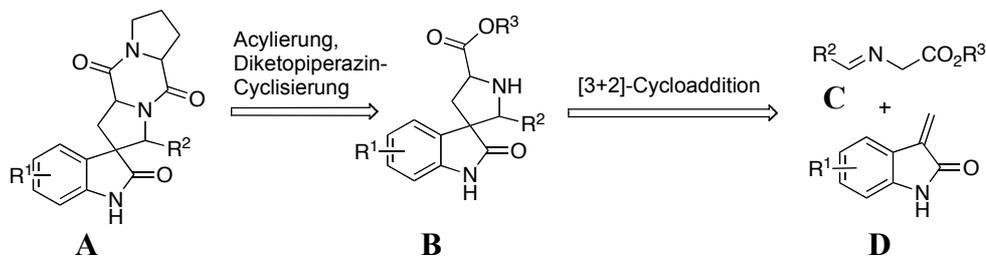


Abbildung 47 Strukturen und Ausbeuten der isolierten Spirotryprostatin A Analoga **278 - 283**.

9 Zusammenfassung und Ausblick

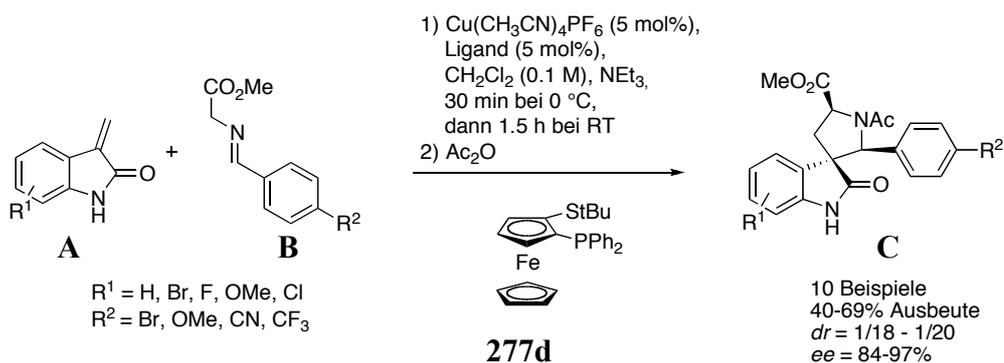
Um effizienten Zugang zu einer Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek zu ermöglichen, sollte eine Eintropfreaktion entwickelt werden, die eine katalytische enantioselektive [3+2]-Cycloaddition zwischen dem Iminoester **C** und dem 3-Methylenoxindol **D** als Schlüsselschritt beinhaltet (Schema 86).



Schema 86 Retrosynthese des Spirotryprostatin A Grundgerüsts **A**.

Die Evaluierung verschiedener Reaktionsbedingungen (Lösungsmittel, Ligand, Zeit, Reaktionsführung) ergab, dass die besten Ergebnisse hinsichtlich Enantiomerenüberschuss, Diastereoselektivität und Ausbeute mit 5 mol% des Ferrocen-Liganden **277d** und 5 mol% des Kupfer-Katalysators $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4\text{PF}_6$ in CH_2Cl_2 erzielt werden können.^[142]

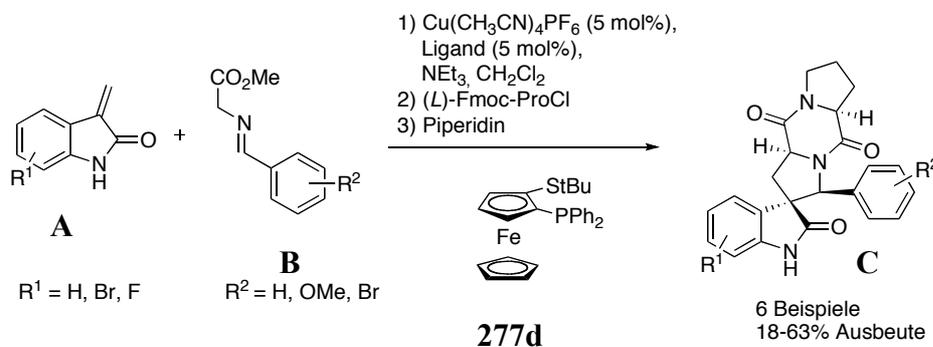
Mit den optimierten Reaktionsbedingungen wurde anschließend das Substrat-Spektrum der enantioselektiven 1,3-dipolaren Cycloaddition evaluiert. Anhand von 10 Beispielen konnte gezeigt werden, dass die Benzylidenglycin-Derivate **B** und die 3-Methylenoxindole **A** unabhängig von den elektronischen Eigenschaften der Substituenten mit exzellentem Enantiomerenüberschuss und hohen Diastereoselektivitäten reagieren (Schema 87).^[142]



Schema 87 Evaluierung des Substrat-Spektrums für die katalytische enantioselektive Cycloaddition von Azomethinyliden und 3-Methylenoxindolen.^[142]

Die etablierte 1,3-dipolare Cycloaddition wurde schließlich in einer Eintropfsynthese angewendet, um effizienten Zugang zu stereochemisch komplexen Spirotryprostatin A Analoga in einem Schritt ausgehend von einfachen Startmaterialien zu erhalten. Die

Eintopfsynthese beinhaltet (1) die katalytische, enantioselektive [3+2]-Cycloaddition; (2) eine Acylierung des gehinderten Amins mit (*L*)-FmocProCl; und (3) eine Fmoc-Entschützung, die umgehend zur Diketopiperazin-Cyclisierung führt und damit das pentacyclische Gerüst aufbaut (Schema 88). Insgesamt konnten sechs Spirotryprostatin A Analoga in moderaten bis guten Ausbeuten erhalten werden.



Schema 88 Eintopfsynthese von Spirotryprostatin A Analoga.

Die entwickelte Methode erlaubt den effizienten Aufbau einer größeren Spirotryprostatin A-inspirierten Verbindungsbibliothek. Nach biologischen Studien soll dann eine Struktur-Aktivitäts-Beziehung abgeleitet werden, die möglicherweise den Weg zum Design hochpotenter Zellzyklus-Inhibitoren weisen wird.

10 Experimenteller Teil

10.1 Allgemeine Hinweise

10.1.1 Messgeräte und Hilfsmittel

Optische Drehungen wurden auf einem Schmidt + Hänsch Polartronic HH8 Polarimeter ermittelt und sind auf die Wellenlänge der Natrium-D-Linie (589 nm) bezogen. Die Konzentration c in g/100 ml und das verwendete Lösungsmittel sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben.

Schmelzpunkte wurden an einer Schmelzpunktapparatur 540 der Firma Büchi gemessen und sind unkorrigiert.

NMR-Spektren wurden mit einem Varian Mercury-VX 400, einem Bruker Avance DRX 500 und einem Varian Unity Inova 600 aufgenommen. Die in ppm angegebenen chemischen Verschiebungen beziehen sich auf das jeweilige Restsignal des nicht deuterierten Lösungsmittels. Die Zuordnung der ^1H - und ^{13}C -Signale erfolgte, so notwendig, durch 2D Experimente (COSY, HSQC, HMBC). Signalmultiplizitäten sind wie folgt abgekürzt: s = Singulett, d = Dublett, t = Triplett, q = Quartett, b = breites Signal, m = Multiplett. Für den Substitutionsgrad der ^{13}C -NMR Signale wurden folgende Abkürzungen verwendet: p = primär, s = sekundär, t = tertiär, q = quartär.

IR-Spektren wurden von Reinsubstanzen an einem Tensor 27 FT-IR Spektrometer der Firma Bruker durchgeführt (ATR). Es wurden die charakteristischen Banden zwischen 4000 und 1200 cm^{-1} angegeben.

Hochaufgelöste Massen wurden mit einer HPLC Agilent 1100 Series, kombiniert mit einem Massenspektrometer mit LTQ Orbitrap und Nano-Elektrospray-Ionisation aufgenommen. Es wurden C18-Dionex Säulen verwendet.

Für die **MS-gekoppelte, präparative HPLC** wurde folgendes System verwendet: Agilent Series 1100/LC/MSD VL (ESI); Vorsäule: VP50/21 Nucleodur C18 Gravity 5 μm , Hauptsäule: VP125/21 Nucleodur C18 Gravity 5 μm , (beide Macherey&Nagel); Detektion:

210 und 254 nm; Flussrate: 25 ml/min; Wasser für HPLC-Trennungen wurde durch ein Milli Q-System mit Q-Gard 2-Kartuschen der Firma Millipore gereinigt.

Eluent A: Acetonitril + 0.1 %TFA; Eluent B: Wasser + 0.1 % TFA. Als Lösungsmittel für die Ionisierung wurde Wasser/Acetonitril (1:1) + 0.1 % Ameisensäure verwendet. Zum Einengen der Substanzen nach der präparativen HPLC-Trennung wurde ein alpha 2-4 Gefriertrockner der Firma Christ verwendet.

Gradient A: von 50% A nach 100% B in 50 min (Flussrate 20.0 mL/min).

Gradient B: von 60% A nach 100% B in 30 min (Flussrate 20.0 mL/min).

Für die **Dünnschichtchromatographie (DC)** wurden mit Kieselgel 60 F254 beschichtete Aluminiumplatten der Firma Merck verwendet. Laufmittel und R_f -Werte sind bei den jeweiligen Substanzen angegeben. Zur Detektion wurden UV-Licht ($\lambda = 254$ nm) sowie folgende Anfärbereagenzien verwendet: Reagenz 1: 1.6 g KMnO_4 , 10 g K_2CO_3 , 2.5 mL 5 % NaOH, 200 ml Wasser; Reagenz 2: Molybdätophosphorsäure in Ethanol.

Für die **präparative Säulenchromatographie** wurde Kieselgel der Firma Acros mit der Korngröße 35-70 μm verwendet.

Wenn nicht anders angegeben, wurden alle **Reaktionen** unter einer Inert-Atmosphäre aus Argon durchgeführt. Glasgeräte wurden vor dem Einsatz im Hochvakuum ausgeheizt und nach Abkühlen mit Argon befüllt. Lösungsmittel wurden in wasserfreier Form eingesetzt: Diethylether, Tetrahydrofuran und Methanol wurden in getrockneter Form über Molsieb von der Firma Acros bezogen. Dichlormethan wurde über Calciumhydrid getrocknet und vor Gebrauch destilliert. Alle Chemikalien wurden von den Firmen Novabiochem, Sigma-Aldrich, Acros, Strem, Fluka oder ABCR erworben und ohne weitere Aufreinigung eingesetzt.

10.1.2 Konformationsanalysen

Die Konformationsanalysen wurden mit dem Programm MOE (Version 2010.10) durchgeführt.^[131] Unter Verwendung der stochastischen Methode, welche besonders für die Konformationsanalyse von kleinen Molekülen geeignet ist^[164], wurden die 1000 energetisch günstigsten Konformere berechnet.

Einstellungen: Rejection Limit: 100, Iteration Limit: 1000, RMS Gradient: 0.005; MM Iteration Limit: 500; allow unconstrained double bond rotation; enforce chair conformations; RMSD Limit: 0.25; Energy Window: 7; Conformation Limit: 1000; separate strain energy by stereo class.

10.1.3 Nummerierung der Kohlenstoffatome

Die Nummerierung der Kohlenstoffatome der Moleküle in den Studien zur Totalsynthese von Prieurianin (**26**) und der Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts folgt nicht den IUPAC-Regeln sondern orientiert sich an der Nummerierung in Prieurianin (**26**) (Abbildung 48). Kohlenstoffatome, die in Prieurianin (**26**) nicht nummeriert sind, werden mit 1', 2', 3', usw. nummeriert.

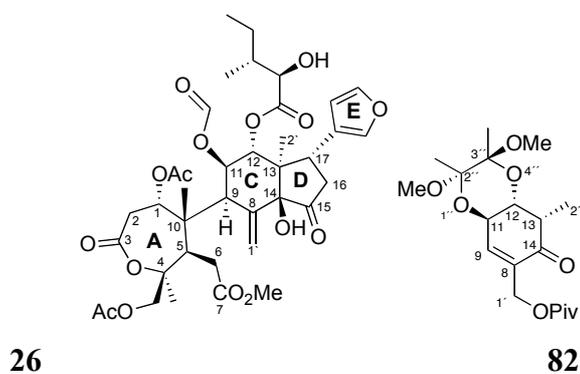
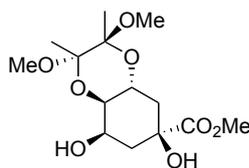


Abbildung 48 Nummerierung der Kohlenstoffatome in den Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und der Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts.

10.2 Darstellung der Verbindungen

10.2.1 Versuchsbeschreibungen zu den Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und der Synthese des B-*seco* Limonoid Grundgerüsts

Bis-Ketal 78

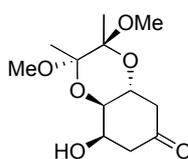


78

Zu einer Lösung von (-)-Chinasäure **75** (11.00 g, 57.24 mmol) in MeOH (100 mL) werden 2,3-Butandion (11.53 g, 133.9 mmol), Trimethylorthoformat (48.97 mL, 447.6 mmol) und Camphersulfonsäure (1.46 g, 6.30 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird unter Rückfluss 16 h erhitzt, dann auf Raumtemperatur gebracht, mit Et₃N (1.2 mL) versetzt und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 10:1) liefert **78** (17.08 g, 93%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$ (CH₂Cl₂:MeOH = 10:1); $[\alpha]_D^{RT} = +112.2$ ($c = 1.02$ in CH₂Cl₂) (Lit.,^[165] +116.3, $c = 1.06$ in CH₂Cl₂); Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[166]: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.30 - 4.22$ (m, 1H, 12-H), 4.16 – 4.12 (m, 1H, 9-H), 3.74 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3.54 (dd, $J = 10.1, 2.9$ Hz 1H, 11-H), 3.21 (s, 3H, -OCH₃), 3.21 (s, 3H, -OCH₃), 2.17 – 2.10 (m, 1H, 8-H_a), 2.08 – 2.02 (m, 1H, 13-H_a), 2.01 – 1.96 (m, 1H, 8-H_b), 1.90 – 1.83 (m, 1H, 13-H_b), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (s, 3H, -CH₃) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 174.45$ (q, -CO₂Me), 100.54 (q, BDA), 99.96 (q, BDA), 75.99 (q, 14-C), 72.98 (t, 11-C), 69.35 (t, 12-C), 62.62 (t, 9-C), 53.06 (p, -CO₂CH₃), 48.08 (p, 2C, -OCH₃), 38.87 (s, 13-C), 37.61 (s, 8-C), 18.00 (p, -CH₃), 17.84 (p, -CH₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₄H₂₄O₈): berechnet 343.13634 [M+Na]⁺, gefunden 343.13604; **Smp**: 133.0 °C (Lit.,^[166] 139.8-140.2 °C).

β -Hydroxyketon 80



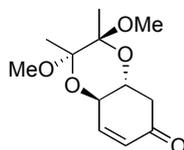
80

Zu einer Lösung von *bis*-Ketal **78** (18.90 g, 59.00 mmol) in MeOH (225 mL) wird bei 0 °C langsam NaBH₄ (8.03 g, 212 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gebracht, 30 min gerührt, dann mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) versetzt, im Vakuum eingengt und anschließend lyophilisiert. Der erhaltene Feststoff wird in 200 mL einer Mischung von CH₂Cl₂ und MeOH im Verhältnis 2:1 wieder aufgenommen und filtriert. Der Filterkuchen wird mit einer Mischung von CH₂Cl₂ und MeOH im Verhältnis 2:1 (3 x 100 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

NaIO₄ (16.41 g, 76.70 mmol) wird in heißem Wasser (35 mL) gelöst und mit Silica (75 g) versetzt. Das erhaltene NaIO₄-Reagenz wird zu einer Lösung des Rohprodukts in CH₂Cl₂ (350 mL) und MeOH (20 mL) bei Raumtemperatur gegeben. Nach 3 h wird das Silica-Gel durch Filtration entfernt und mit EtOAc (400 mL) gewaschen. Die vereinigten Filtrate werden im Vakuum eingengt und säulenchromatographische Reinigung (EtOAc/Petrolether 1:1) gibt β -Hydroxyketon **80** (15.34 g, quant.) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.32$ (1:1 Petrolether:EtOAc); $[\alpha]_D^{RT} = +140.5$ ($c = 0.60$ in CH₂Cl₂) (Lit.,^[57] +159.8, $c = 0.59$ in CH₂Cl₂); Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[57]: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 4.29 - 4.19$ (m, 2H, 9-H, 12-H), 3.85 (dd, $J = 10.0, 2.5$ Hz, 1H, 11-H), 3.28 (s, 3H, -OCH₃), 3.20 (s, 3H, -OCH₃), 2.66 – 2.59 (m, 2H, 8-H), 2.50 – 2.43 (m, 2H, 13-H), 2.22 (bs, 1H, OH), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃); **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 205.63$ (q, 14-C), 100.49 (q, BDA), 99.47 (q, BDA), 72.51, 67.88, 63.48 (t, 3C, 9-C, 11-C, 12-C), 48.32 (p, -OCH₃), 48.19 (p, -OCH₃), 46.42, 44.94 (s, 2C, 8-C, 13-C), 17.92 (p, -CH₃), 17.80 (p, -CH₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₂H₂₀O₆): berechnet 259.11871 [M-H]⁻, gefunden 259.11869; **Smp**: 167 °C (Lit.,^[57] 163-165 °C).

Enon 76



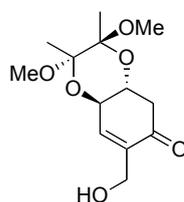
76

Zu einer Lösung von β -Hydroxyketon **80** (4.59 g, 17.6 mmol) in CH₂Cl₂ (80 mL) wird bei 0 °C NEt₃ (7.36 mL, 52.9 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min bei 0 °C gerührt und dann innerhalb von 30 min mit einer Lösung von MsCl (2.05 mL, 26.46 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gebracht, 3 h gerührt und dann mit Wasser (40 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase

wird mit Wasser (2 x 40 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) liefert Enon **76** (4.28 g, quant.) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.23$ (CH₂Cl₂); $[\alpha]_D^{RT} = +56.8$ ($c = 1.11$ in CH₂Cl₂) (Lit.,^[57] +64.4, $c = 0.39$ in CH₂Cl₂); die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[57]: **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.83$ (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.97 (dd, $J = 10.1, 1.6$ Hz, 1H, 8-H), 4.50 – 4.45 (m, 1H, 11-H), 4.02 (ddd, $J = 13.6, 9.1, 4.8$ Hz, 1H, 12-H), 3.30 (s, 3H, -OCH₃), 3.24 (s, 3H, -OCH₃), 2.71 (ddd, $J = 16.4, 4.8, 0.6$ Hz, 1H, 13-H_a), 2.46 (dd, $J = 16.4, 13.6$ Hz, 1H, 13-H_b), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.31 (s, 3H, -CH₃) ppm; **¹³C NMR** (100 MHz, CDCl₃) $\delta = 197.00$ (q, 14-C), 148.73, 130.31 (t, 2C, 8-C, 9-C), 101.03, 99.93 (q, 2C, BDA), 69.47, 68.32 (t, 2C, 11-C, 12-C), 48.41, 48.32 (p, 2C, -OCH₃), 42.25 (s, 13-C), 17.93, 17.88 (p, 2C, -CH₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₂H₁₈O₅): berechnet 243.12270 [M+H]⁺, gefunden 243.12214; **Smp**: 198.7-201.8 °C (Lit.,^[57] 182-184 °C).

Alkohol **77**



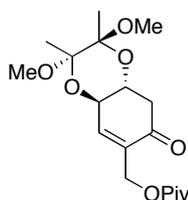
77

Zu einer Lösung des Enons **76** (2.50 g, 10.3 mmol) in THF (33 mL) und 1 M NaHCO₃ (33 mL) werden Paraformaldehyd (619 mg, 20.6 mmol) und Imidazol (773 mg, 11.3 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt, H₂O (30 mL) wird hinzugegeben und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und unter vermindertem Druck konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:1) wird Alkohol **77** (2.09 g, 74%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.35$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{RT} = +58.3$ ($c = 1.04$ in CH₂Cl₂); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.81$ (d, $J = 0.8$ Hz, 1H, 9-H), 4.51 – 4.47 (m, 1H, 11-H), 4.32 – 4.26 (m, 1H, 1'-H_a), 4.21 – 4.15 (m, 1H, 1'-H_b), 4.00 (ddd, $J = 13.6, 9.1, 4.8$ Hz, 1H, 12-H), 3.29 (s, 3H, -OCH₃), 3.23 (s, 3H, -OCH₃), 2.73 (dd, $J = 16.5, 4.8$ Hz, 1H, 13-H_a), 2.49 (dd, $J = 16.5, 13.6$ Hz, 1H, 13-H_b), 2.08 (bs, 1H, OH), 1.33 (s, 3H, -CH₃), 1.30 (s, 3H, -CH₃) ppm;

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 197.36 (q, 14-C), 144.52 (t, 9-C), 139.34 (q, 8-C), 101.01 (q, BDA), 99.96 (q, BDA), 69.31 (t, 11-C), 68.25 (t, 12-C), 60.94 (s, 1'-C), 48.37 (p, $-\text{OCH}_3$), 48.29 (p, $-\text{OCH}_3$), 42.36 (s, 13-C), 17.90 (p, $-\text{CH}_3$), 17.85 (p, $-\text{CH}_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_6$): berechnet 295.11521 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 295.11482; **Smp**: 171.7-180.3 °C.

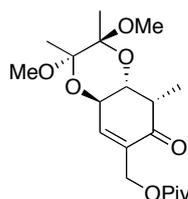
Pivaloyl ester **81**



81

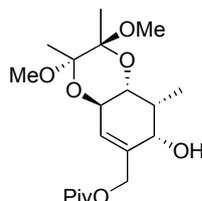
Zu einer Lösung von Alkohol **77** (1.50 g, 5.51 mmol) in Pyridin (23 mL) werden bei -15 °C DMAP (134 mg, 1.10 mmol) und PivCl (1.02 mL, 8.26 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf Raumtemperatur gebracht und 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum getrocknet. Das Rohprodukt wird in CH_2Cl_2 (50 mL) aufgenommen und mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (50 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedampft. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 9:1) wird **81** (1.513 g, 77%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.26 (Petrolether:EtOAc = 7:1); $[\alpha]_D^{RT}$ = + 48.5 (c = 1.14 in CH_2Cl_2); ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ = 6.73 – 6.70 (m, 1H, 9-H), 4.72 – 4.67 (m, 1H, 1'-H_a), 4.67 – 4.61 (m, 1H, 1'-H_b), 4.49 – 4.45 (m, 1H, 11-H), 3.97 (ddd, J = 13.7, 9.1, 4.8 Hz, 1H, 12-H), 3.27 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.21 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.71 (dd, J = 16.4, 4.8 Hz, 1H, 13-H_a), 2.46 (dd, J = 16.4, 13.7 Hz, 1H, 13-H_b), 1.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.27 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.17 ppm (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$); ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 195.09 (q, 14-C), 177.97 (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 144.27 (t, 9-C), 135.74 (q, 8-C), 100.99 (q, BDA), 99.89 (q, BDA), 69.32 (t, 11-C), 68.07 (t, 12-C), 60.60 (s, 1'-C), 48.38 (p, $-\text{C}(\text{OCH}_3)$), 48.25 (p, $-\text{C}(\text{OCH}_3)$), 42.19 (s, 13-C), 38.99 (q, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.36 (p, 3C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.85 (p, $-\text{C}(\text{CH}_3)$), 17.79 (p, $-\text{C}(\text{CH}_3)$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{O}_7$): berechnet 379.17272 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 379.17260.

Pivalylester 82**82**

Eine Lösung von Enon **81** (784 mg, 2.20 mmol) in THF (35 mL) und DMPU (18 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von LiHMDS in THF (1 M, 2.86 mmol, 2.86 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann mit MeI (1.10 mL, 17.6 mmol) versetzt, auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht, 70 min gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 8:1) wird **82** (659 mg, 81%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.58$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = +35.6$ ($c = 0.88$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.71 - 6.69$ (m, 1H, 9-H), $4.76 - 4.70$ (m, 1H, 1'-H_a), $4.70 - 4.64$ (m, 1H, 1'-H_b), $4.63 - 4.57$ (m, 1H, 11-H), 4.00 (dd, $J = 9.4, 5.5$ Hz, 1H, 12-H), 3.28 (s, 3H, - OCH_3), 3.20 (s, 3H, - OCH_3), $2.76 - 2.69$ (m, 1H, 13-H), 1.33 (s, 3H, - CH_3), 1.29 (s, 3H, - CH_3), 1.19 (s, 9H, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 199.25$ (q, 14-C), 178.06 (q, - $\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 143.53 (t, 9-C), 134.35 (q, 8-C), 100.98 (q, BDA), 100.03 (q, BDA), 69.81 (t, 11-C), 64.84 (t, 12-C), 60.95 (s, 1'-C), 48.38 (p, - OCH_3), 48.17 (p, - OCH_3), 44.84 (t, 13-C), 39.07 (q, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.43 (p, 3C, - $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 17.97 (p, - $\text{C}(\text{CH}_3)$), 17.81 (p, - $\text{C}(\text{CH}_3)$), 10.14 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{O}_7$): berechnet 393.18837 [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$, gefunden 393.18781 .

Alkohol 83**83**

Zu einer Lösung des Ketons **82** (0.14 g, 0.38 mmol) in Methanol (5 mL) werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (0.16 mg, 0.42 mmol) und NaBH_4 (14 mg, 0.38 mmol) gegeben. Nach 15 min wird die Reaktion durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (5 mL) beendet.

Die Lösung wird im Vakuum eingengt und der Rückstand wird in EtOAc (10 mL) und Wasser (10 mL) wieder aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) wird **83** (115 mg, 82%) als farbloses Öl erhalten.

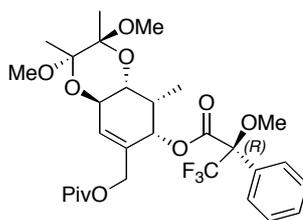
$R_f = 0.29$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 39.6$ ($c = 1.0$ in CH₂Cl₂); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.63 - 5.61$ (m, 1H, 9-H), 4.81 – 4.78 (m, 1H, 1-H_a), 4.44 – 4.40 (m, 2H, 1'-H_b, 14-H), 4.34 – 4.30 (m, 1H, 11-H), 3.70 (dd, $J = 9.2, 3.7$ Hz, 1H, 12-H), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 3.20 (s, 3H, -OCH₃), 2.52 (bs, 1H, OH), 2.44 – 2.38 (m, 1H, 13-H), 1.27 (s, 3H, -CH₃), 1.26 (s, 3H, -CH₃), 1.17 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 0.97 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 179.21$ (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 137.01 (q, 8-C), 126.06 (t, 9-C), 100.55 (q, BDA), 100.35 (q, BDA), 70.02 (t, 14-C), 69.87 (t, 12-C), 65.32 (t, 11-C), 64.79 (s, 1'-C), 48.05 (p, -OCH₃), 47.99 (p, -OCH₃), 39.10 (q, -C(CH₃)₃), 37.58 (t, 13-C), 27.40 (p, 3C, C(CH₃)₃), 18.09 (p, -C(CH₃)), 17.93 (p, -C(CH₃)), 7.27 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₉H₃₂O₇): berechnet 395.20402 [M+Na]⁺, gefunden 395.20386.

1D-nOe-Kontakte:

Einstrahlpunkt **2.44 – 2.38 ppm (13-H)**, nOe-Kontakte zu:

14-H, 12-H

(R)-MOSHER-Ester 85

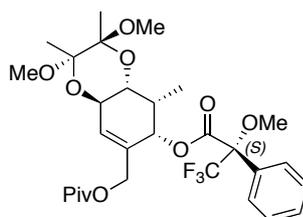


85

Eine Lösung von Alkohol **83** (10 mg, 0.03 mmol) in Pyridin (1 mL) wird mit DMAP (12 mg, 0.10 mmol) und (*S*)-MTPACl (25 μ L, 0.13 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit MeOH und H₂O versetzt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird MOSHER-Ester **85** (16 mg, quant.) erhalten.

$R_f = 0.63$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.52 - 7.46$ (m, 3H, Ar-H), 7.42 – 7.35 (m, 2H, Ar-H), 5.91 (bs, 1H, 14-H), 5.77 (bs, 1H, 9-H), 4.40 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.36 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H, 11-H), 4.29 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.81 (dd, $J = 8.7, 3.1$ Hz, 1H, 12-H), 3.48 (s, 3H, -OCH₃), 3.24 (s, 3H, -OCH₃), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 2.72 – 2.63 (m, 1H, 13-H), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.17 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 0.86 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.90, 166.12$ (2 x q, C=O), 132.44, 131.87, 130.01, 129.86, 128.82, 128.67, 128.21, 127.71, 127.47 (6 x Ar-C, -CF₃, 8-C, 9-C), 100.72 (q, BDA), 100.53 (q, BDA), 74.55 (t, 14-C), 69.12 (t, 12-C), 64.76 (t, 11-C), 63.78 (s, 1'-C), 55.49 (p, -OCH₃), 48.22 (p, -OCH₃), 48.12 (p, -OCH₃), 39.05 (q, -C(CH₃)₃), 35.35 (t, 13-C), 27.41 (p, 3C, -C(CH₃)₃), 18.08 (p, -CH₃), 17.89 (p, -CH₃), 7.81 (p, 2'-C) ppm (q, MTPA fehlt); **HRMS-ESI** (C₂₉H₃₉F₃O₉): berechnet 611.24384 [M+Na]⁺, gefunden 611.24346.

(S)-MOSHER-Ester **84**



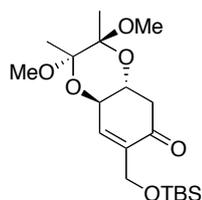
84

Eine Lösung von Alkohol **83** (10 mg, 0.03 mmol) in Pyridin (1 mL) wird mit DMAP (12 mg, 0.10 mmol) und (*R*)-MTPACl (25 μL , 0.13 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit MeOH und H₂O versetzt. Nach Zugabe von CH₂Cl₂ (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (Na₂SO₄) und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird MOSHER-Ester **84** (16 mg, quant.) erhalten.

$R_f = 0.70$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.53 - 7.47$ (m, 3H, Ar-H), 7.41 – 7.35 (m, 2H, Ar-H), 5.90 – 5.87 (m, 1H, 14-H), 5.79 (bs, 1H, 9-H), 4.48 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.44 – 4.37 (m, 1H, 1'-H_b), 4.34 (bd, $J = 9.1$ Hz, 1H, 11-H), 3.80 (dd, $J = 9.1, 3.7$ Hz, 1H, 12-H), 3.53 (s, 3H, -OCH₃), 3.24 (s, 3H, -OCH₃), 3.21 (s, 3H, -OCH₃), 2.69 – 2.62 (m, 1H, 13-H), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃), 1.16 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 0.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.98, 166.19$ (q, 2C, C=O), 132.21, 132.12, 129.98, 129.87, 128.78, 128.67, 128.52, 127.47, 127.35, 109.81 (6 x Ar-C, CF₃, 8-C, 9-C, MTPA), 100.71 (q, BDA), 100.53 (q, BDA), 74.52 (t, 14-C), 69.10 (t, 12-C),

64.74 (t, 11-C), 64.09 (s, 1'-C), 55.79 (p, -OCH₃), 48.24 (p, -OCH₃), 48.12 (p, -OCH₃), 39.08 (q, -C(CH₃)₃), 35.09 (t, 13-C), 27.41 (p, 3C, -C(CH₃)₃), 18.08 (p, -CH₃), 17.89 (p, -CH₃), 7.45 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₉H₃₉F₃O₉): berechnet 611.24384 [M+Na]⁺, gefunden 611.24318.

Silylether **87**

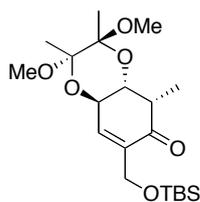


87

Eine Lösung von Alkohol **77** (500 mg, 1.84 mmol) in CH₂Cl₂ (18 mL) wird bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (642 µL, 5.51 mmol) und TBSOTf (464 µL, 2.02 mmol) versetzt. Die Lösung wird 15 min bei 0 °C gerührt und dann mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird **87** (710 mg, quant.) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.28 (Petrolether:EtOAc = 10:1); [α]_D^{RT} = + 40.2 (c = 1.20 in CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.87 – 6.83 (m, 1H, 9-H), 4.52 – 4.47 (m, 1H, 11-H), 4.34 (ddd, J = 15.8, 3.6, 2.2 Hz, 1H, 1'-H_a), 4.24 (ddd, J = 15.8, 3.1, 2.1 Hz, 1H, 1'-H_b), 3.99 (ddd, J = 13.6, 9.1, 4.9 Hz, 1H, 12-H), 3.31 (s, 3H, -OCH₃), 3.24 (s, 3H, -OCH₃), 2.70 (dd, J = 16.3, 4.9 Hz, 1H, 13-H_a), 2.48 (dd, J = 16.3, 13.6 Hz, 1H, 13-H_b), 1.35 (s, 3H, -CH₃), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 6H, Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 196.26 (q, 14-C), 142.41 (t, 9-C), 139.88 (q, 8-C), 100.96 (q, BDA), 99.91 (q, BDA), 69.69 (t, 12-C), 68.42 (t, 11-C), 59.85 (s, 1'-H), 48.42 (p, -OCH₃), 48.29 (p, -OCH₃), 42.57 (q, -C(CH₃)₃), 26.17 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 18.57 (q, -SiC(CH₃)₃), 17.99 (p, -CH₃), 17.91 (p, -CH₃), -5.22 (p, -Si(CH₃)₂), -5.31 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₉H₃₄O₆Si): berechnet 387.21974 [M+H]⁺, gefunden 387.22034.

Silylether **284**

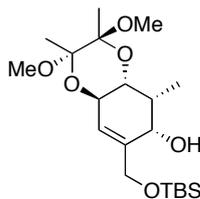


284

Eine Lösung des Enons **87** (750 mg, 1.94 mmol) in THF (30 mL) und DMPU (6 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam mit einer Lösung von LiHMDS in THF (1 M, 4.85 mL, 4.85 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit MeI (1.21 mL, 19.4 mmol) versetzt, auf $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und 2 h bei $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 30 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird **284** (709 mg, 91%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.47$ (Petrolether:EtOAc = 10:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +20.7$ ($c = 1.10$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.82 - 6.80$ (m, 1H, 9-H), 4.64 – 4.58 (m, 1H, 11-H), 4.33 (ddd, $J = 15.8, 3.4, 2.1$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.29 – 4.22 (m, 1H, 1'-H_b), 4.00 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.30 (s, 3H, -OCH₃), 3.21 (s, 3H, -OCH₃), 2.69 (qd, $J = 7.5, 5.6$ Hz, 1H, 13-H), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.30 (s, 3H, -CH₃), 1.16 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 2'-H), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 6H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.39$ (q, 14-C), 141.53 (t, 9-C), 138.34 (q, 8-C), 100.90 (q, BDA), 100.00 (q, BDA), 70.09 (t, 12-C), 65.12 (t, 11-C), 60.07 (s, 1'-C), 48.33 (p, -OCH₃), 48.13 (p, -OCH₃), 45.13 (q, -C(CH₃)₃), 26.18 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 18.58 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.05 (p, -CH₃), 17.86 (p, -CH₃), 10.25 (p, 2'-C), -5.20 (p, -Si(CH₃)₂), -5.30 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet 401.23539 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 401.23530.

Alkohol **88**



88

Zu einer Lösung des Ketons **284** (392 mg, 979 μmol) in Methanol (100 mL) werden bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (401 mg, 1.08 mmol) und NaBH_4 (37 mg, 0.98 mmol) gegeben und die

Reaktionslösung wird 15 min bei 0 °C gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (50 mL) beendet. Die Lösung wird im Vakuum konzentriert und der Rückstand wird in EtOAc (100 mL) und Wasser (100 mL) aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 5:1 nach 3:1) wird Alkohol **88** (355 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 61.8$ ($c = 1.10$ in CH₂Cl₂); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.45 - 5.42$ (m, 1H, 9-H), 4.56 (bs, 1H, 14-H), 4.32 – 4.27 (m, 1H, 11-H), 4.22 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.15 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.64 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.18 (s, 3H, -OCH₃), 3.15 (s, 3H, -OCH₃), 2.38 – 2.31 (m, 1H, 13-H), 1.23 (s, 6H, 2 x -CH₃), 0.94 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H, 2'-H), 0.83 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 139.76$ (q, 8-C), 122.07 (t, 9-C), 100.40 (q, BDA), 100.25 (q, BDA), 71.92 (t, 14-C), 70.00 (t, 12-C), 65.61 (t, 11-C), 65.51 (s, 1'-C), 47.87 (p, -OCH₃), 47.79 (p, -OCH₃), 37.64 (t, 13-C), 25.93 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 18.27 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.03 (p, -CH₃), 17.89 (p, -CH₃), 7.33 (p, 2'-C), -5.30 (p, -Si(CH₃)₂), -5.37 (p, -Si(CH₃)₂) ppm.

1D-nOe-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt **2.38 – 2.31 ppm (13-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 14-H

ii. Einstrahlpunkt **3.64 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

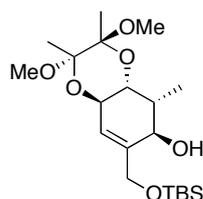
14-H, 13-H

iii. Einstrahlpunkt **4.32 – 4.27 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

9-H, 2'-H

iv. Einstrahlpunkt **4.56 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 13-H

Alkohol 86**86**

Zu einer Lösung von Alkohol **88** (942 mg, 2.34 mmol) in Toluol (50 mL) werden Ph_3P (4.60 g, 17.6 mmol), *p*-Nitrobenzoesäure (2.93 g, 17.6 mmol) und DEAD (2.76 mL, 17.6 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend eingengt. Nach Filtration durch eine Kieselgelsäule (Petrolether/EtOAc 15:1) wird das Rohprodukt ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

Eine Lösung des Rohprodukts in Methanol (40 mL), Et_2O (13 mL) und gesättigter wässriger K_2CO_3 -Lösung (27 mL) wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) liefert **86** (607 mg, 64% über 2 Stufen) als farbloses Öl.

$R_f = 0.56$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{25} = +100.6$ ($c = 1.00$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.62 - 5.60$ (m, 1H, 9-H), 4.26 – 4.20 (m, 2H, 1'-H_a, 11-H), 4.14 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.07 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.99 (bs, 1H, 14-H), 3.24 (s, 3H, -OCH₃), 3.23 (s, 3H, -OCH₃), 3.15 (bs, 1H, OH), 2.18 – 2.09 (m, 1H, 13-H), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 0.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H), 0.88 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.75$ (q, 8-C), 125.55 (t, 9-C), 100.68 (q, BDA), 100.46 (q, BDA), 73.81 (t, 14-C), 67.65 (t, 12-C), 67.55 (t, 11-C), 65.54 (s, 1'-C), 48.03 (p, -OCH₃), 48.00 (p, -OCH₃), 38.46 (t, 13-C), 26.06 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 18.38 (q, -Si(CH₃)₃), 18.17 (p, -CH₃), 18.09 (p, -CH₃), 10.92 (p, 2'-C), -5.34 (p, 3C, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet 425.23299 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 425.23259.

1D-nOe-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt **2.18 – 2.09 ppm (13-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 14-H

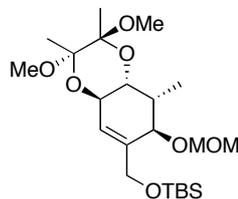
ii. Einstrahlpunkt **3.99 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

13-H, 2'-H

iii. Einstrahlungspunkt **4.07 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

13-H

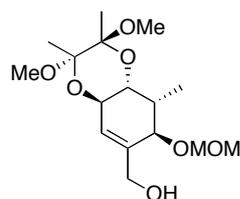
MOM-Ether **285**



285

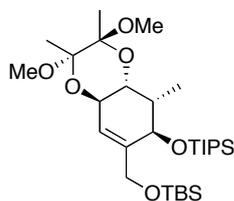
Zu einer Lösung des Alkohols **86** (1.70 g, 4.22 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) werden DIPEA (5.88 mL, 33.8 mmol) und MOMCl (2.56 mL, 33.8 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h unter Rückfluss erhitzt und dann wird die Reaktion durch Zugabe von Wasser (50 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) wird **285** (1.88 g, 99%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 81.7$ ($c = 0.98$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.69 - 5.67$ (m, 1H, 9-H), 4.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.24 – 4.19 (m, 1H, 11-H), 4.17 – 4.12 (m, 1H, 1'-H_a), 4.12 – 4.07 (m, 1H, 1'-H_b), 3.97 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.80 (bs, 1H, 14-H), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.24 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.21 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.28 – 2.19 (m, 1H, 13-H), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H), 0.88 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.90$ (q, 8-C), 123.96 (t, 9-C), 100.41 (q, BDA), 100.58 (q, BDA), 96.88 (s, $-\text{CH}_2\text{-OMe}$), 77.91, 68.09, 65.17, 64.12 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 55.90 (p, $-\text{OCH}_3$), 47.99 (p, $-\text{OCH}_3$), 47.80 (p, $-\text{OCH}_3$), 36.01 (t, 13-C), 26.15 (p, 3C, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 18.55 (p, $-\text{CH}_3$), 18.15 (p, $-\text{CH}_3$), 18.12 (q, $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$), 10.96 (p, 2'-C), -4.99 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.23 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{42}\text{O}_7\text{Si}$): berechnet 447.27726 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 447.27710.

Alkohol 89**89**

Zu einer Lösung von Silylether **285** (1.88 g, 4.20 mmol) in THF (100 mL) wird eine Lösung von TBAF in THF (1 M, 6.3 mL, 6.3 mmol) gegeben. Die Lösung wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:3 nach 2:1) wird Alkohol **89** (1.32 g, 94%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.35$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{RT} = +76.7$ ($c = 0.94$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.72$ (bs, 1H, 9-H), 4.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.64 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.24 – 4.07 (m, 3H, 11-H, 1'-H_a, 1'-H_b), 3.94 (dd, $J = 9.4, 4.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.89 (bs, 1H, 14-H), 3.39 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.24 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.21 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.28 – 2.19 (m, 1H, 13-H), 1.94 (bs, 1H, OH), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.96 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.84$ (q, 8-C), 125.74 (t, 9-C), 100.57 (q, BDA), 100.40 (q, BDA), 96.83 (s, $-\text{CH}_2\text{-OMe}$), 78.38, 67.86, 64.89, 64.46 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 56.09 (p, $-\text{OCH}_3$), 47.97 (p, $-\text{OCH}_3$), 47.82 (p, $-\text{OCH}_3$), 35.89 (t, 13-C), 18.08 (p, $-\text{CH}_3$), 18.05 (p, $-\text{CH}_3$), 11.13 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{O}_7$): berechnet 355.17272 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 355.17279.

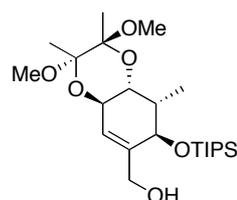
Bis-Silylether 286**286**

Eine Lösung von Alkohol **86** (94 mg, 0.23 mmol) in DMF (3 mL) wird bei 0 °C mit 2,6-Lutidin (163 μL , 1.40 mmol) und TIPSOTf (0.19 mL, 0.70 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei 0 °C und 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit MeOH (5 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen,

getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 30:1) liefert *bis*-Silylether **286** (129 mg, 0.23 mmol, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (Petrolether:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 67.4$ ($c = 1.17$ in CH_2Cl_2); **HRMS-ESI** ($\text{C}_{29}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$): berechnet 576.41102 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 576.41068.

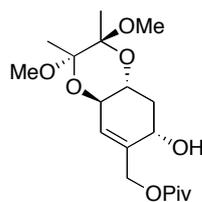
Alkohol **90**



90

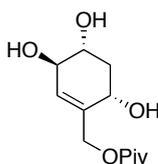
Zu einer Lösung von *bis*-Silylether **286** (125 mg, 224 μmol) in MeOH (8.0 mL) und THF (0.8 mL) wird PTSA (112 mg, 447 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Et₂O (10 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum konzentriert. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) wird **90** (77 mg, 77%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.18$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 89.3$ ($c = 1.05$ in CH_2Cl_2); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.66$ (s, 1H, 9-H), 4.23 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 11-H), 4.15 (bs, 3H, 1'-H_a, 1'-H_b, 14-H), 4.08 (dd, $J = 9.4, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.23 (s, 3H, -OCH₃), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 2.17 – 2.07 (m, 1H, 13-H), 1.31 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.06 (s, 21H, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.88$ (q, 8-C), 124.20 (t, 9-C), 100.64 (q, BDA), 100.45 (q, BDA), 73.11 (t, 14-C), 67.66 (t, 12-C), 65.32 (t, 11-C), 64.62 (s, 1'-C), 48.12 (p, -OCH₃), 47.99 (p, -OCH₃), 39.47 (t, 13-C), 18.41 (p, -CH₃), 18.38 (p, -CH₃), 18.24 (t, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.12 (t, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.99 (p, 6C, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 10.89 (p, 2'-C) ppm; (1 x -Si(CH(CH₃)₂)₃ fehlt); **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet 467.27994 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 467.27957.

Pivalylester 91**91**

Zu einer Lösung des Enons **81** (850 mg, 2.38 mmol) in MeOH (25 mL) werden bei 0 °C $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (977 mg, 2.62 mmol) und NaBH_4 (90 mg, 2.3 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt, dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) versetzt und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wird mit EtOAc (20 mL) und H_2O (20 mL) wieder aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1) liefert Alkohol **91** (819 mg, 96%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.38$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = +50.5$ ($c = 1.33$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.68 - 5.66$ (m, 1H, 9-H), 4.94 – 4.88 (m, 1H, 1'-H_a), 4.36 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.37 – 4.30 (m, 1H, 14-H), 4.30 – 4.24 (m, 1H, 11-H), 3.67 (ddd, $J = 13.1, 8.8, 3.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.25 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.24 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.80 (bs, 1H, OH), 2.32 (ddd, $J = 12.2, 6.5, 3.3$ Hz, 1H, 13-H_a), 1.71 (ddd, $J = 13.1, 12.2, 9.5$ Hz, 1H, 13-H_b), 1.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.19 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 179.52$ (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 137.72 (q, 8-C), 128.05 (t, 9-C), 100.62 (q, BDA), 100.22 (q, BDA), 69.39 (t, 11-C), 67.45, 67.36 (t, 2C, 14-C, 12-C), 64.70 (s, 1'-C), 48.21 (p, $-\text{OCH}_3$), 48.16 (p, $-\text{OCH}_3$), 39.17 (q, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.69 (s, 13-C), 27.46 (p, 3C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.06 (p, $-\text{CH}_3$), 18.03 (p, $-\text{CH}_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_7$): berechnet 381.18837 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 381.18822.

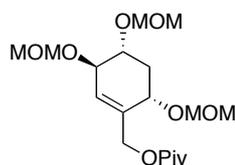
Triol 287**287**

Eine Lösung von Alkohol **91** (380 mg, 1.06 mmol) in H_2O (3.2 mL) und TFA (9.7 mL) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Nach

säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc) wird **287** (187 mg, 72%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.18$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{RT} = -29.0$ ($c = 1.06$ in MeOH); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 5.67 - 5.64$ (m, 1H, 9-H), 4.78 – 4.72 (m, 1H, 1'-H_a), 4.64 – 4.58 (m, 1H, 1'-H_b), 4.40 – 4.34 (m, 1H, 14-H), 4.08 – 4.02 (m, 1H, 11-H), 3.57 (ddd, $J = 12.1, 7.5, 3.4$ Hz, 1H, 12-H), 2.30 (ddd, $J = 12.2, 5.7, 3.4$ Hz, 1H, 13-H), 1.68 (ddd, $J = 12.1, 12.2, 9.5$ Hz, 1H, 13-H), 1.26 (s, 9H, $\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD) $\delta = 179.68$ (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 139.00, 128.64 (8-C, 9-C), 73.76, 72.69, 67.59, 64.80 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 40.45, 39.89 (13-C, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.57 (p, 3C, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5$): berechnet 245.13835 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 245.13842.

Tris-MOM-Ether **288**



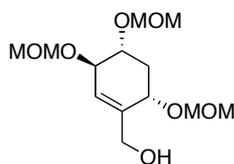
288

Zu einer Lösung des Triols **287** (88 mg, 0.36 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden DIPEA (502 μL , 2.88 mmol) und MOMCl (219 μL , 2.88 mmol) gegeben und die Reaktionsmischung wird dann unter Rückfluss 15 h erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von Wasser (10 mL) beendet, die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) wird **288** (84 mg, 62%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (Petrolether:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{RT} = -12.6$ ($c = 0.74$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.75 - 5.72$ (m, 1H, 9-H), 4.80 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.73 – 4.69 (m, 4H, 2 x $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.62 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH_2OCH_3), 4.60 (bd, $J = 7.8$ Hz, 2H, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.32 – 4.25 (m, 1H, 14-H), 4.19 – 4.13 (m, 1H, 11-H), 3.68 (ddd, $J = 11.7, 7.6, 3.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.39 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.48 (ddd, $J = 12.3, 5.7, 3.6$ Hz, 1H, 13-H_a), 1.72 (ddd, $J = 12.3, 11.7, 9.2$ Hz, 1H, 13-H_b), 1.20 (s, 9H, $-\text{OC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.13$ (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 136.64 (q, 8-C), 127.09 (t, 9-C), 97.05 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.19 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.03 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.19 (t, 11-C), 75.52 (t, 12-C), 72.44 (t, 14-C), 63.79 (s, 1'-C), 55.99 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.75 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.64 (p, $-\text{OCH}_3$), 39.09 (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.08 (s, 13-C),

27.46 (p, 3C, -OC(O)C(CH₃)₃), **HRMS-ESI** (C₁₈H₃₂O₈): berechnet 394.24354 [M+NH₄]⁺, gefunden 394.24323.

Alkohol 92

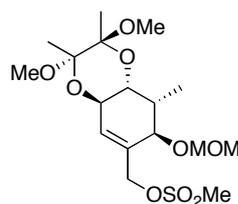


92

Eine Lösung des Pivaloylesters **288** (76 mg, 0.20 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) wird bei -78 °C mit einer Lösung von DIBAL-H in Toluol (1 M, 1.21 mL, 1.21 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur erwärmt und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter, wässriger K-, Na-Tartrat-Lösung (10 mL) und EtOAc (10 mL) beendet und die erhaltene Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:2 nach EtOAc) liefert **92** (59 mg, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.19$ (Petrolether:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{RT} = +4.4$ ($c = 1.24$ in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.71 - 5.68$ (m, 1H, 9-H), 4.81 - 4.64 (m, 6H, 3 x -OCH₂OCH₃), 4.41 - 4.34 (m, 1H, 14-H), 4.21 - 4.08 (m, 3H, 11-H, 1'-H_a, 1'-H_b), 3.66 (ddd, $J = 12.1, 7.7, 3.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.40 (s, 3H, -OCH₃), 3.38 (s, 3H, -OCH₃), 3.37 (s, 3H, -OCH₃), 2.47 (ddd, $J = 12.3, 5.6, 3.6$ Hz, 1H, 13-H_a), 1.71 (ddd, $J = 12.1, 12.3, 9.5$ Hz, 1H, 13-H_b) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 140.62$ (q, 8-C), 126.50 (t, 9-C), 96.88 (s, -CH₂-OMe), 96.16 (s, -CH₂-OMe), 96.11 (s, -CH₂-OMe), 77.11 (t, 11-C), 76.03 (t, 12-C), 73.81 (t, 14-C), 64.13 (s, 1'-C), 56.05 (p, -OCH₃), 55.74 (p, -OCH₃), 55.65 (p, -OCH₃), 35.09 (s, 13-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₃H₂₄O₇): berechnet 315.14142 [M+Na]⁺, gefunden 315.14158.

Mesylat 93

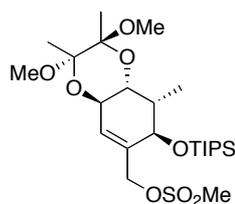


93

Eine Lösung von Alkohol **89** (39 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) wird bei –10 °C mit NEt₃ (81 µL, 0.59 mmol) und MsCl (18 µL, 0.23 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei –10 °C und 40 min bei Raumtemperatur gerührt. Et₂O (5 mL) und gesättigte wässrige NaHCO₃-Lösung (10 mL) werden hinzugegeben. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 1:1) liefert **93** (42 mg, 88%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.13$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{RT} = +62.1$ ($c = 1.10$ in CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.88$ (bs, 1H, 9-H), 4.81 – 4.76 (m, 1H, 1'-H_a), 4.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, OCH₂OCH₃), 4.59 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.23 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 11-H), 3.93 (dd, $J = 9.3, 4.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.84 (bs, 1H, 14-H), 3.37 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.23 (s, 3H, -OCH₃), 3.20 (s, 3H, -OCH₃), 2.99 (s, 3H, -S(O)₂CH₃), 2.32 – 2.24 (m, 1H, 13-H), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃), 0.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 132.02$ (q, 8-C), 131.17 (t, 9-C), 100.67 (q, BDA), 100.44 (q, BDA), 97.10 (s, -CH₂-OMe), 77.55, 70.14, 67.37, 64.69 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 56.12 (p, -OCH₃), 48.08 (p, -OCH₃), 47.86 (p, -OCH₃), 38.04, 35.60 (13-C, -SO₂CH₃), 18.02 (p, 2C, -CH₃), 10.85 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₇H₃₀O₉S): berechnet 433.15027 [M+Na]⁺, gefunden 433.14994; **Smp**: 101.1 °C.

Mesylat **94**

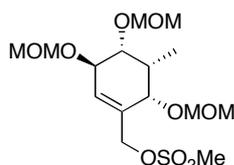


94

Eine Lösung von Alkohol **90** (50 mg, 0.11 mmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) wird mit NEt₃ (78 µL, 0.56 mmol) versetzt, auf –10 °C gekühlt und dann mit MsCl (17 µL, 0.22 mmol) versetzt. Der Ansatz wird 30 min bei –10 °C und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Et₂O (5 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (10 mL) extrahiert, die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 5:1) liefert Mesylat **94** (59 mg, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.18$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 46.5$ ($c = 1.56$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.81$ (bs, 1H, 9-H), 4.77 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.64 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.24 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H, 11-H), 4.16 (bs, 1H, 14-H), 4.05 (dd, $J = 9.5, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 3.21 (s, 3H, -OCH₃), 2.96 (s, 3H, -OS(O)CH₃), 2.18 – 2.11 (m, 1H, 13-H), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.27 (s, 3H, -CH₃), 1.08 – 1.03 (m, 21H, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 133.96$ (q, 8-C), 129.45 (t, 9-C), 100.67 (q, BDA), 100.45 (q, BDA), 72.19 (t, 14-C), 70.49 (s, 1'-C), 67.19 (t, 12-C), 64.98 (t, 11-C), 48.16 (p, -OCH₃), 48.08 (p, -OCH₃), 39.09 (t, 13-C), 38.15 (p, -OC(O)CH₃), 18.37 (p, -CH₃), 18.33 (p, -CH₃), 18.12 (t, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.04 (t, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 12.90 (6 x p, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 10.72 (p, 2'-C) ppm; (1 x -Si(CH(CH₃)₂)₃ fehlt); **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_8\text{SSi}$): berechnet 545.25749 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 545.25696.

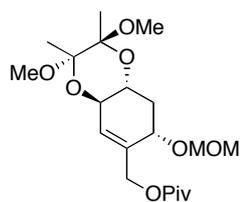
Mesylat **95**



95

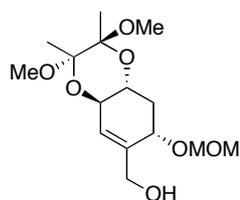
Eine Lösung des Alkohols **92** (10 mg, 33 μmol) in CH_2Cl_2 (1 mL) wird bei -10 °C mit NEt_3 (23 μL , 0.16 mmol) und MsCl (5.1 μL , 65 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 30 min bei -10 °C und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von Et_2O (10 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc/Cyclohexan 2:1) wird Mesylat **95** (8 mg, 64%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.28$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.87 - 5.84$ (m, 1H, 9-H), 4.86 – 4.61 (m, 8H, -OCH₂OCH₃, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.42 – 4.37 (m, 1H, 14-H), 4.16 (bd, $J = 8.2$ Hz, 1H, 11-H), 3.68 (dd, $J = 8.2, 3.8$ Hz, 1H, 12-H), 3.41 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.39 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.00 (s, 3H, -OS(O)CH₃), 2.67 – 2.57 (m, 1H, 13-H), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 133.38$ (q, 8-C), 129.03 (t, 9-C), 97.15 (s, -OCH₂OCH₃), 96.21 (s, -OCH₂OCH₃), 96.04 (s, -OCH₂OCH₃), 78.62 (t, 12-C), 74.58, 74.42 (t, 2C, 11-C, 14-C), 69.53 (s, 1'-C), 56.47 (p, -OCH₃), 55.79 (p, -OCH₃), 55.75 (p, -OCH₃), 38.21 (p, -OS(O)CH₃), 36.69 (t, 13-C), 7.58 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{O}_9\text{S}$): berechnet 402.17923 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 402.17929.

Pivaloyl ester 289**289**

Eine Lösung des Alkohols **91** (0.20 g, 0.56 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird mit DIPEA (389 μL , 2.23 mmol) und MOMCl (170 μL , 2.23 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 18 h unter Rückfluss gerührt und dann mit H_2O (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (4:1 Petrolether/ EtOAc) liefert **289** (225 mg, quant.) als farbloses Öl.

$R_f = 0.51$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{25} = +78.9$ ($c = 1.28$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.70$ (s, 1H, 9-H), 4.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.63 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.61 – 4.57 (m, 1H, 1'- H_a), 4.54 – 4.48 (m, 1H, 1'- H_b), 4.41 – 4.34 (m, 1H, 14-H), 4.31 – 4.26 (m, 1H, 11-H), 3.68 (ddd, $J = 12.8, 8.8, 3.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.24 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.42 (ddd, $J = 12.1, 6.7, 3.3$ Hz, 1H, 13- H_a), 1.78 (ddd, $J = 12.8, 12.1, 9.4$ Hz, 1H, 13- H_b), 1.30 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.19 (s, 9H, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.21$ (q, $\text{C}=\text{O}$), 135.92 (q, 8-C), 127.14 (t, 9-C), 100.58 (q, BDA), 100.19 (q, BDA), 96.40 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 73.64 (t, 14-C), 69.20 (t, 11-C), 67.29 (t, 12-C), 64.04 (s, 1'-C), 55.99 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 48.19 (p, $-\text{OCH}_3$), 48.17 (p, $-\text{OCH}_3$), 39.09 (q, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.36 (s, 13-C), 27.49 (p, 3C, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 18.06 (p, $-\text{C}(\text{CH}_3)$), 18.02 (p, $-\text{C}(\text{CH}_3)$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{O}_8$): berechnet 403.23264 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 403.23276.

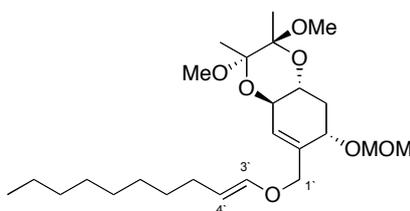
Alkohol 100**100**

Zu einer Lösung von Pivaloyl ester **289** (0.21 mg, 0.51 mmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) wird bei -78°C eine Lösung von DIBAL-H in Toluol (1 M, 1.53 mL, 1.53 mmol) gegeben. Die Lösung wird dann auf Raumtemperatur gebracht und 4 h gerührt. Da der Pivaloyl ester noch

nicht komplett reduziert ist, wird die Reaktionslösung wieder auf $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gekühlt, mit einer Lösung von DIBAL-H in Toluol (1 M, 1.53 mL, 1.53 mmol) versetzt und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Es folgt die Zugabe von gesättigter, wässriger K_2Na -Tartrat-Lösung (20 mL). Die erhaltene Lösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:1) liefert Alkohol **100** (152 mg, 94%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.39$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = +117.1$ ($c = 1.11$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.71 - 5.68$ (m, 1H 9-H), 4.76 – 4.72 (m, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.70 – 4.66 (m, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.52 – 4.45 (m, 1H, 14-H), 4.33 – 4.26 (m, 1H, 11-H), 4.13 – 4.06 (m, 2H, 1'-H), 3.66 (ddd, $J = 13.2, 8.9, 3.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.22 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.39 (ddd, $J = 11.8, 6.5, 3.3$ Hz, 1H, 13- H_a), 1.77 (ddd, $J = 13.2, 11.8, 9.5$ Hz, 1H, 13- H_b), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.09$ (q, 8-C), 126.49 (t, 9-C), 100.56 (q, BDA), 100.20 (q, BDA), 96.10 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 74.90 (t, 14-C), 69.25 (t, 11-C), 67.43 (t, 12-C), 64.29 (s, 1'-C), 56.04 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 48.12 (p, 2C, $-\text{OCH}_3$), 34.01 (s, 13-C), 18.03 (p, $-\text{CH}_3$), 18.00 (p, $-\text{CH}_3$) ppm; HRMS-ESI ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_7$): berechnet 341.15707 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 341.15738.

Allylvinylother **101**

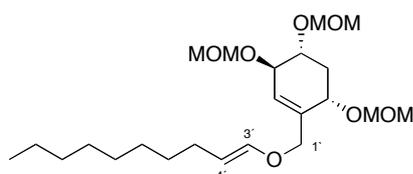


101

Eine Suspension von Kalium-*trans*-decenyltrifluoroborat **99** (31 mg, 0.13 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (1.3 mg, 6.3 μmol), DMAP (1.50 mg, 12.6 μmol) und 4Å-MS (15 mg) in CH_2Cl_2 (2 mL) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Lösung von Alkohol **100** (20 mg, 0.06 mmol) in CH_2Cl_2 (0.15 mL) versetzt. Die türkis gefärbte Reaktionslösung wird unter O_2 -Atmosphäre 24 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 2:1) liefert Alkohol **100** (12.2 mg, 62%) und Allylvinylother **101** (10.0 mg, 35%; 89% Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.14 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.78 (dt, J = 12.5, 7.4 Hz, 1H), 4.70 – 4.65 (m, 2H), 4.43 – 4.36 (m, 1H), 4.30 – 4.22 (m, 2H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 3.22 (s, 3H), 2.41 (ddd, J = 11.9, 6.7, 3.4 Hz, 1H), 1.89 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.71 (m, 1H), 1.32 – 1.19 (m, 18H), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{25}\text{H}_{44}\text{O}_7$): berechnet 479.29792 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 479.29734.

Allylvinylether 103

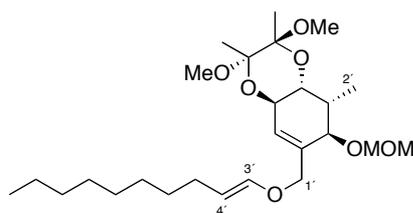


103

Eine Suspension von Kalium-*trans*-decenyltrifluoroborat **99** (50 mg, 0.21 mmol), $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (5.0 mg, 25 μmol), DMAP (3.5 mg, 29 μmol) und 4Å-MS (15 mg) in CH_2Cl_2 (1 mL) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Lösung von Alkohol **92** (28 mg, 96 μmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) versetzt. Die türkis gefärbte Reaktionslösung wird unter O_2 -Atmosphäre 40 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1 nach 2:1) liefert Alkohol **92** (14.1 mg, 50%) und Allylether **103** (4.5 mg, 11%; 21% Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial).

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ = 6.16 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.83 – 4.62 (m, 7H), 4.33 – 4.25 (m, 2H), 4.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.71 – 3.64 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 3.37 (s, 3H), 2.46 (ddd, J = 12.4, 5.6, 3.7 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 2H), 1.75 – 1.65 (m, 1H), 1.24 (s, 12H), 0.86 (t, J = 6.7 Hz, 3H) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{42}\text{O}_7$): berechnet 453.28227 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 453.28195.

Allylvinylether 104

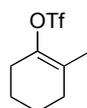


104

Eine Suspension von Kalium-*trans*-decenyltrifluorborat **99** (42 mg, 0.17 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (9.0 mg, 45 μmol), DMAP (6.2 mg, 51 μmol) und 4 Å-MS (15 mg) in CH₂Cl₂ (0.5 mL) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Lösung von Alkohol **89** (28 mg, 84 μmol) in CH₂Cl₂ (2.5 mL) versetzt. Die Reaktionslösung wird unter O₂-Atmosphäre 53 h bei Raumtemperatur gerührt, über Celite filtriert und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) liefert Alkohol **89** (12.8 mg, 48%) und Allylvinylether **104** (8.7 mg, 22%; 40% Ausbeute basierend auf zurückgewonnenem Startmaterial).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.16 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, 3'-H), 5.74 (s, 1H, 9-H), 4.79 (dt, *J* = 12.5, 7.4 Hz, 1H, 4'-H), 4.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.63 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.28 – 4.20 (m, 2H, 11-H, 1'-H_a), 4.04 (d, *J* = 11.8 Hz, 1H, 1'-H_b), 3.96 (dd, *J* = 9.4, 4.2 Hz, 1H, 12-H), 3.86 (s, 1H, 14-H), 3.36 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.23 (s, 3H, -OCH₃), 3.21 (s, 3H, -OCH₃), 2.30 – 2.19 (m, 1H, 13-H), 1.92 – 1.82 (m, 2H, 5'-H), 1.34 – 1.18 (m, 18H, Alkyl, -CH₃, -CH₃), 0.94 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H, 2'-H), 0.86 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, 12'-H) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 145.69 (t, 3'-C), 135.04 (q, 8-C), 127.51 (t, 9-C), 105.71 (t, 4'-C), 100.61 (q, BDA), 100.43 (q, BDA), 96.78 (s, -OCH₂OCH₃), 77.42 (t, 14-C), 70.05 (s, 1'-C), 67.84 (t, 12-C), 64.94 (t, 11-C), 56.01 (p, -OCH₂OCH₃), 48.00 (p, -OCH₃), 47.84 (p, -OCH₃), 35.74 (t, 13-C), 32.13 (s, Alkyl), 30.88 (s, Alkyl), 29.67 (s, Alkyl), 29.54 (s, Alkyl), 29.24 (s, Alkyl), 27.89 (s, Alkyl), 22.90 (s, Alkyl), 18.11 (p, 2C, -CH₃), 14.33 (p, Alkyl-CH₃), 10.98 (p, 2'-C) ppm; HRMS-ESI (C₂₆H₄₆O₇): berechnet [M+Na]⁺, gefunden.

2-Methylcyclohex-1-en-1-yl-triflat **108**^[80]

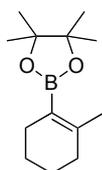


108

Eine Lösung von Diisopropylamin (2.19 mL, 15.6 mmol) in Diethylether (24 mL) wird bei 0 °C mit einer Lösung von Ethylmagnesiumbromid in Ether (3 M, 10.5 mL, 31.5 mmol) versetzt und 18 h bei Raumtemperatur gerührt. Die trübe, weiße Lösung wird bei 0 °C mit DMPU (0.80 mL) versetzt, wobei sich die Lösung gelblich färbt und klar wird. Bei 0 °C erfolgt die Zugabe von 2-Methylcyclohexanon **74** (2.00 mL, 16.5 mmol). Die Lösung wird auf Raumtemperatur gebracht und 6 h gerührt. Es folgt die Zugabe von *N*-Phenyltriflimid (5.59 g, 15.6 mmol). Die Reaktionslösung wird 3 h unter Rückfluss erhitzt, dann 18 h bei Raumtemperatur gerührt und erneut 3 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch

Zugabe von Wasser (30 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit 1 M HCl (2 x 20 mL), H₂O (1 x 20 mL), 1 M NaOH (2 x 20 mL), H₂O (2 x 20 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan) liefert Triflat **108** (1.29 g, 32%). Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[80]: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.32 – 2.23 (m, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 1.77 – 1.68 (m, 5H), 1.64 – 1.55 (m, 2H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 143.54, 126.64, 118.62 (q, J_{CF} = 319 Hz), 30.94, 27.82, 23.50, 22.02, 16.98 ppm.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-methylcyclohex-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan **109**^[81]



109

Eine Lösung von PdCl₂(PPh₃)₂ (43 mg, 61 μ mol), PPh₃ (26 mg, 0.12 mmol), Bis(pinakolato)dibor (572 mg, 2.25 mmol) und KOPh (406 mg, 3.07 mmol) in Toluol (10 mL) wird mit Triflat **108** (500 mg, 2.05 mmol) versetzt und 1 h auf 50 °C erhitzt. Nach der Zugabe von H₂O (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Petrolether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Pentan nach Pentan/ Diethylether 10:1) liefert **109** (371 mg, 81%) als gelbes Öl. Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[81]: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 2.10 – 2.02 (m, 2H), 1.99 – 1.93 (m, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.60 – 1.45 (m, 4H), 1.24 (s, 12H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 149.13, 125.73, 82.87 (2C), 33.22, 28.01, 25.08 (4C), 23.48, 23.11, 22.74 ppm.

Organotrifluoroborat **105**



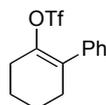
105

Eine Lösung des Boronsäureesters **109** (370 mg, 1.67 mmol) in einer Mischung aus Acetonitril (2 mL) und Wasser (0.6 mL) wird mit KHF₂ (390 mg, 5.00 mmol) versetzt, 3 h bei Raumtemperatur gerührt und dann erneut mit KHF₂ (247 mg, 1.11 mmol) versetzt. Die

Reaktionslösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Der Rückstand wird in heißem Aceton gelöst, filtriert und im Vakuum eingengt, so dass ein farbloser Feststoff erhalten wird. Der Feststoff wird in so wenig heißem Aceton wie möglich wieder gelöst und dann wird die 5-10fache Menge an Diethylether hinzuge tropft. Es fällt ein farbloser Feststoff aus, der filtriert wird. Es werden 60 mg (18%) des BF_3K -Salzes **105** erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta = 1.89 - 1.82$ (m, 2H), $1.75 - 1.68$ (m, 2H), 1.57 (s, 3H), $1.49 - 1.40$ (m, 2H), $1.39 - 1.30$ (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) $\delta = 140.35, 128.33, 32.34, 28.21, 23.62, 23.31, 22.28$ ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, DMSO) $\delta = -135.60$ ppm.

2-Phenylcyclohex-1-en-1-yl-triflat **110**^[82]

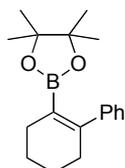


110

Zu einer Suspension von NaH (262 mg, 10.9 mmol) in DMF (10 mL) wird eine Lösung von 2-Phenylcyclohexanon **107** (1.00 g, 5.74 mmol) in DMF (5 mL) gegeben. Die orange-gelbliche trübe Lösung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit *N*-Phenyltriflimid (2.46 g, 6.89 mmol) versetzt (Wärmeentwicklung). Die nun klare, gelbe Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit Diethylether (30 mL) und gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit H_2O (40 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Cyclohexan/EtOAc 200:1 nach 100:1) liefert Triflat **110** (995 mg, 57%).

$R_f = 0.20$ (Cyclohexan); Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[82]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.45 - 7.20$ (m, 5H), $2.53 - 2.42$ (m, 4H), $1.93 - 1.82$ (m, 2H), $1.81 - 1.72$ (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 144.01, 137.18, 131.30, 128.52$ (2C), 128.25 (2C), $128.11, 118.30$ (q, $J_{\text{CF}} = 320$ Hz), $31.51, 28.36, 23.24, 22.28$ ppm.

4,4,5,5-Tetramethyl-2-(2-phenylcyclohex-1-enyl)-1,3,2-dioxaborolan **111**

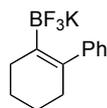


111

Eine Lösung von $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (34 mg, 49 μmol), PPh_3 (26 mg, 0.10 mmol), Bis(pinakolato)dibor (456 mg, 1.80 mmol) und KOPh (342 mg, 2.45 mmol) in Toluol (10 mL) wird mit Triflat **110** (500 mg, 1.63 mmol) versetzt und 1 h auf 50 °C erhitzt. Nach der Zugabe von H_2O (20 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit Petrolether (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 50:1) liefert **111** (295 mg, 64%) als gelbes Öl.^[81]

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 50:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30 - 7.20$ (m, 5H, Ar-H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.23 (m, 2H), 1.80 – 1.72 (m, 2H), 1.70 – 1.61 (m, 2H), 1.10 (s, 12H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 148.95, 145.73, 127.89$ (3C), 127.84 (2C), 126.79, 83.15 (2C), 31.86, 28.29, 24.74 (4C), 23.22, 22.30 ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{OB}_2$): berechnet 285.20204 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 285.20239.

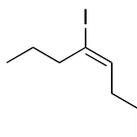
Kalium-trifluorborat 106



106

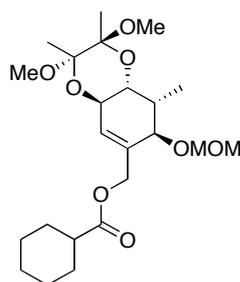
Eine Lösung des Boronsäureesters **111** (300 mg, 1.06 mmol) in Acetonitril (2 mL) und Wasser (0.6 mL) wird mit KHF_2 (247 mg, 3.17 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 3 h bei Raumtemperatur gerührt, dann erneut mit KHF_2 (247 mg, 3.17 mmol) versetzt, 1 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in heißem Aceton gelöst, filtriert und im Vakuum eingeengt, so dass ein farbloser Feststoff erhalten wird. Der Feststoff wird in so wenig heißem Aceton wie möglich wieder gelöst und dann wird die 5-10fache Menge an Diethylether hinzugegossen. Es fällt ein farbloser Feststoff aus, der filtriert wird. Es werden 160 mg (57%) des BF_3K -Salzes **106** erhalten.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aceton- D_6) $\delta = 7.24 - 7.21$ (m, 2H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 7.04 – 6.99 (m, 1H), 2.22 – 2.10 (m, 4H), 1.69 – 1.59 (m, 2H), 1.56 – 1.48 (m, 2H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, Aceton- D_6) $\delta = 150.26, 129.79$ (2C), 127.76 (3C), 125.46 (2C), 34.20, 25.25 (2C), 24.39 ppm; $^{19}\text{F NMR}$ (377 MHz, Aceton- D_6) $\delta = -137.91$ ppm.

(E)-4-Iodoct-4-en 113^[83]**113**

Zu einer Lösung von Cp_2ZrHCl (844 mg, 3.27 mmol) in CH_2Cl_2 (15 mL) wird 4-Octin (0.4 mL, 2.73 mmol) innerhalb von 5 min langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt, dann auf 0 °C gekühlt und mit Iod (761 mg, 3.00 mmol) versetzt, wobei sich die Lösung von hellgelb nach dunkelbraun färbt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt, dann zu einer Mischung aus 1 M HCl (10 mL) und Eis gegeben und 30 min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 20%iger wässriger $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ -Lösung (50 mL) sowie mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedampft. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether) liefert Iod-Alken **113** (364 mg, 56%) als farbloses Öl.

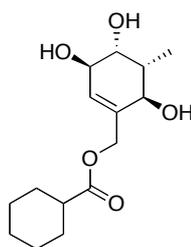
$R_f = 0.90$ (Petrolether); Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[167]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.20 - 6.15$ (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.01 (dt, $J = 7.4, 7.4$ Hz, 2H), 1.55 – 1.45 (m, 2H), 1.42 – 1.32 (m, 2H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 0.89 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.74, 103.68, 40.50, 33.14, 22.64, 22.57, 13.86, 13.02$ ppm.

Ester 120**120**

Eine Lösung von Alkohol **89** (100 mg, 300 μmol) in CH_2Cl_2 (4 mL) wird mit DMAP (kat.), DCC (127 mg, 614 μmol) und Cyclohexylcarbonsäure (66 mg, 0.51 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 4 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 7:1) liefert Ester **120**, welcher mit dem bei der Reaktion freigesetzten Harnstoff verunreinigt ist und in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 4:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.77 - 5.74$ (m, 1H, 9-H), 4.70 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.64 – 4.60 (m, 1H, 1'-H_a), 4.61 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.52 – 4.48 (m, 1H, 1'-H_b), 4.22 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 11-H), 3.96 (dd, $J = 9.4, 4.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.79 (bs, 1H, 14-H), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.24 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.21 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.35 – 2.20 (m, 2H, 13-H, Cyclohexyl), 1.92 – 1.84 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.81 – 1.67 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.66 – 1.58 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.49 – 1.36 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.29 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.94 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.90$ (q, $-\text{OC(O)R}$), 133.72 (q, 8-C), 128.02 (t, 9-C), 100.65 (q, BDA), 100.44 (q, BDA), 96.82 (s, $-\text{CH}_2\text{-OMe}$), 77.68 (t, 14-C), 67.67 (t, 12-C), 64.91 (s, 1'-C), 64.69 (t, 11-C), 56.08 (p, $-\text{OCH}_3$), 48.07 (p, $-\text{OCH}_3$), 47.85 (p, $-\text{OCH}_3$), 43.44 (t, 13-C), 35.68 (t, Cyclohexyl), 29.28 (s, Cyclohexyl), 29.26 (s, Cyclohexyl), 25.95 (s, Cyclohexyl), 25.66 (s, 2C, Cyclohexyl), 18.09 (p, 2C, $-\text{CH}_3$), 10.95 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{38}\text{O}_8$): berechnet 460.29049 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 460.29016.

Triol 121



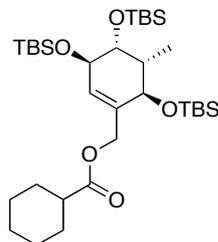
121

Eine Lösung von Ester **120** (83 mg, 0.19 mmol) in H_2O (0.5 mL) und TFA (1.5 mL) wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (EtOAc) liefert Triol **121** (39 mg, 73% über 2 Stufen) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.18$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{RT} = -1.3$ ($c = 0.4$ in EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.74 - 5.71$ (m, 1H, 9-H), 4.74 – 4.69 (m, 1H, 1'-H_a), 4.58 – 4.53 (m, 1H, 1'-H_b), 4.07 (bd, $J = 7.5$ Hz, 1H, 11-H), 3.93 (dd, $J = 7.5, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.90 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 14-H), 2.38 – 2.25 (m, 2H, 13-H, Cyclohexyl), 2.23 – 2.12 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.93 – 1.84 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.77 – 1.69 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.66 – 1.58 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.49 – 1.35 (m, 4H, Cyclohexyl), 0.93 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.63^*$ (q, $-\text{C(O)OR}$), 135.68 (q, 8-C), 128.70 (t, 9-C), 72.33 (t, 14-C), 71.33 (t, 12-C), 69.89 (t, 11-C), 65.15 (s, 1'-C), 43.43 (t, 13-C), 40.32 (t, Cyclohexyl), 29.94 (s, Cyclohexyl), 29.26

(s, Cyclohexyl), 25.91 (s, Cyclohexyl), 25.62 (s, 2C, Cyclohexyl), 11.04 (p, 2'-C); **HRMS-ESI** ($C_{15}H_{24}O_5$): berechnet 285.16965 $[M+H]^+$, gefunden 285.16956.

Ester **122**



122

Versuchsdurchführung 1:

Zu einer Lösung des Triols **121** (28 mg, 0.10 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) werden TBSCl (74 mg, 0.49 mmol) und Imidazol (40 mg, 0.58 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 21 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (5 mL) und EtOAc (5 mL) versetzt. Die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 30:1) wird Silylether **122** (28 mg, 45%) als farbloses Öl erhalten.

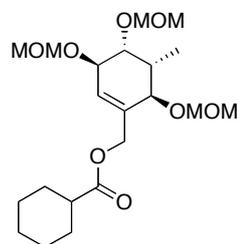
Versuchsdurchführung 2:

Zu einer Lösung von Alkohol **296** (63 mg, 0.12 mmol) in CH_2Cl_2 (2 mL) werden bei 0 °C 2,6-Ludin (64 μ L, 0.55 mmol) und TBSOTf (35 μ L, 0.20 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei 0 °C gerührt und dann mit gesättigter wässriger $NaHCO_3$ -Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet ($MgSO_4$) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 30:1) liefert Silylether **122** (51 mg, 66%) als farbloses Öl.

R_f = 0.24 (Petrolether:EtOAc = 30:1); $[\alpha]_D^{25}$ = - 18.6 (c = 1.0 in $CHCl_3$); **1H NMR** (500 MHz, $CDCl_3$) δ = 5.58 – 5.55 (m, 1H, 9-H), 4.49 (s, 2H, 1'-H), 4.00 (dd, J = 7.2, 0.9 Hz, 1H, 11-H), 3.91 (d, J = 2.7 Hz, 1H, 14-H), 3.86 (dd, J = 7.2, 3.8 Hz, 1H, 12-H), 2.29 (tt, J = 11.3, 3.6 Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.03 – 1.93 (m, 1H, 13-H), 1.93 – 1.85 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.78 – 1.69 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.66 – 1.58 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.48 – 1.37 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.35 – 1.16 (m, 3H, Cyclohexyl), 0.90 – 0.86 (m, 30H, 3 x $SiC(CH_3)_3$, 2'-H),

0.09 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.07 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 – 0.04 (m, 12H, 4 x $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ = 175.71(q, C=O), 134.21 (q, 8-C), 129.60 (t, 9-C), 72.96, 71.62, 70.48, 64.78 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 43.53, 41.84 (Cyclohexyl, 13-C), 29.30 (s, Cyclohexyl), 29.29 (s, Cyclohexyl), 26.30 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.26 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.07 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.99 (s, Cyclohexyl), 25.69 (s, 2C, Cyclohexyl), 18.52 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.28 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.23 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.54 (p, 2'-C), -3.72 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.79 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.10 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.35 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.36 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.74 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{33}\text{H}_{66}\text{O}_5\text{Si}_3$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 627.42908, gefunden: 627.42968.

Ester **123**



123

Versuchsdurchführung 1:

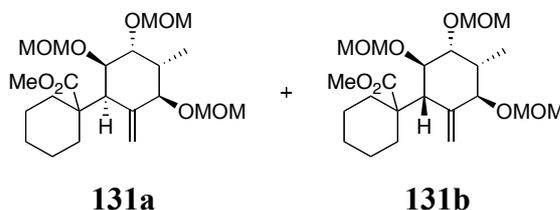
Zu einer Lösung von Triol **121** (23 mg, 0.08 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden DIPEA (0.16 mL, 0.88 mmol) und MOMCl (67 μL , 0.88 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 15 h unter Rückfluss gerührt und dann mit H_2O (10 mL) versetzt. Die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1) wird MOM-Ether **123** (29 mg, 86%) als farbloses Öl erhalten.

Versuchsdurchführung 2:

Zu einer Lösung von Alkohol **135** (177 mg, 578 μmol) in CH_2Cl_2 (10 mL) werden EDC·HCl (144 mg, 751 μmol), DMAP (18 mg, 0.14 mmol) und Cyclohexylcarbonsäure (89 mg, 0.69 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt. Die organische Phase wird mit 1 M HCl (1 x 10 mL), gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 x 10 mL) und Wasser (2 x 10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) liefert Ester **123** (221 mg, 92%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.41$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = -8.1$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.78 - 5.75$ (m, 1H, 9-H), 4.75 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.72 – 4.56 (m, 6H, 5 x $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H_a), 4.49 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.04 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.91 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.78 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 14-H), 3.35 (s, 6H, 2 x $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.33 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.42 – 2.34 (m, 1H, 13-H), 2.32 – 2.22 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.91 – 1.80 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.74 – 1.65 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.63 – 1.54 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.47 – 1.33 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.29 – 1.11 (m, 3H, Cyclohexyl), 0.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.64$ (q, C=O), 133.79 (q, 8-C), 128.41 (t, 9-C), 97.05 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.85 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.54 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.20 (t, 14-C), 77.11 (t, 12-C), 74.19 (t, 11-C), 64.51 (s, 1'-C), 56.01 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.53 (p, 2C, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 43.33 (t, Cyclohexyl), 36.39 (t, 13-C), 29.19 (s, Cyclohexyl), 29.17 (s, Cyclohexyl), 25.88 (s, Cyclohexyl), 25.56 (s, Cyclohexyl), 25.56 (s, Cyclohexyl), 11.32 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_8$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 439.23024, gefunden: 439.22931.

Methylester 131a und 131b



Eine Lösung von Ester **123** (23 mg, 55 μmol) in Toluol (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und bei -78 °C langsam mit einer Lösung von KHMDS in Toluol (0.5 M, 243 μL , 120 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 120 min bei -78 °C gerührt, anschließend mit TMSCl (18 μL , 0.14 mmol) versetzt, nach 5 min bei -78 °C auf Raumtemperatur gebracht, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann 20 h im verschlossenen SCHLENK-Kolben auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt und nach der Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und Toluol (5 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird auf $\text{pH} = 1$ gebracht und mit Toluol (2 x 10 mL) sowie mit EtOAc (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach Filtration durch eine Kieselgelsäule wird die Lösung des Edukt/Produkt-Gemischs in MeOH (0.5 mL) mit einer Lösung von TMSCHN_2 in Ether (2 M, 50 μL , 0.10 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 15 min bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1) werden die Methylester **131a** und **131b** (11 mg, 48% über 2 Stufen) als untrennbares Diastereomergemisch erhalten.

Hauptdiastereomer: $R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.25 - 5.23$ (m, 1H, 1'-H_a), 4.87 - 4.84 (m, 1H, 1'-H_b), 4.68 - 4.52 (m, 6H, -OCH₂OCH₃), 4.13 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.76 (dd, $J = 3.3, 1.6$ Hz, 1H, 11-H), 3.71 - 3.68 (m, 1H, 12-H), 3.65 (s, 3H, -OCH₃), 3.42 (s, 3H, -OCH₃), 3.40 (s, 3H, -OCH₃), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 2.62 (bs, 1H, 9-H), 2.29 - 2.22 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.17 - 2.10 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.02 - 1.88 (m, 1H, 13-H), 1.68 - 1.15 (m, 8H, Cyclohexyl), 1.10 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.78$ (q, -CO₂CH₃), 144.60 (q, 8-C), 113.28 (s, 1'-C), 96.00 (s, 2C, -OCH₂OCH₃), 95.25 (s, -OCH₂OCH₃), 78.82 (t, 12-C), 77.13 (t, 14-C), 72.66 (t, 11-C), 58.68 (t, 9-C), 56.36 (p, -OCH₃), 56.24 (p, -OCH₃), 55.85 (p, -OCH₃), 51.44 (p, -CO₂CH₃), 50.37 (q, Cyclohexyl), 39.34 (t, 13-C), 34.78 (s, Cyclohexyl), 33.46 (s, Cyclohexyl), 25.83 (s, Cyclohexyl), 24.08 (s, Cyclohexyl), 23.96 (s, Cyclohexyl), 14.67 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₂H₃₈O₈): berechnet 453.24589 [M+Na]⁺, gefunden 453.24525.

1D-nOe-Kontakte (*Hauptdiastereomer*):

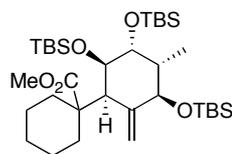
i. Einstrahlpunkt **2.62 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_b, 11-H, Cyclohexyl (m)

ii. Einstrahlpunkt **3.76 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

9-H, -OCH₂OCH₃ (m)

Methylester 130



130

Eine Lösung des Esters **122** (18 mg, 29 μmol) in Toluol (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und bei -78 °C langsam mit einer Lösung von KHMDS in Toluol (0.5 M, 60 μL , 30 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 120 min bei -78 °C gerührt, anschließend mit TMSCl (9.1 μL , 72 μmol) versetzt, 5 min bei -78 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht, 15 min bei Raumtemperatur gerührt und anschließend 3.5 Tage im verschlossenen SCHLENK-Kolben auf 85 °C erhitzt. Trotzdem noch Edukt vorhanden ist, wird die Reaktionsmischung aufgearbeitet. Nach der Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-

Lösung (10 mL) und Toluol (5 mL) werden die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird auf pH = 1 gebracht und mit Toluol (2 x 10 mL) sowie mit EtOAc (10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach Filtration durch eine Kieselgelsäule wird eine Lösung des Edukt/Produkt-Gemischs in MeOH (0.5 mL) mit einer Lösung von TMSCHN₂ in Ether (2 M, 15 µL, 30 µmol) versetzt. Da kaum Umsatz zu beobachten ist, erfolgt im Abstand von 15 min insgesamt 3 x die Zugabe einer Lösung von TMSCHN₂ in Ether (2 M, 3 x 100 µL, 3 x 200 µmol). Die Reaktionslösung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, wobei allerdings kein vollständiger Umsatz erzielt werden kann. Die Reaktionslösung wird im Vakuum eingeeengt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) wird der Methylester **130** (9 mg, 51% über 2 Stufen) erhalten.

$R_f = 0.25$ (Petrolether); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.26 - 5.24$ (m, 1H, 1'-H_a), 4.68 - 4.66 (m, 1H, 1'-H_b), 4.17 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.71 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 11-H), 3.64 (s, 3H, -CO₂CH₃), 3.61 - 3.59 (m, 1H, 12-H), 2.67 (s, 1H, 9-H), 2.40 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.95 - 1.83 (m, 2H, Cyclohexyl, 13-H), 1.69 - 1.52 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.34 - 1.13 (m, 4H, Cyclohexyl), 0.95 - 0.92 (m, 21H, 2 x -SiC(CH₃)₃, 2'-H), 0.81 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.00 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.50$ (q, -CO₂CH₃), 147.97 (q, 8-C), 112.60 (s, 1'-C), 77.87 (t, 12-C), 73.09 (t, 11-C), 72.10 (t, 14-C), 61.89 (t, 9-C), 52.37 (q, Cyclohexyl), 51.42 (p, -CO₂CH₃), 41.41 (t, 13-C), 33.80 (s, Cyclohexyl), 32.35 (s, Cyclohexyl), 26.56 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.27 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.85 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.78 (s, Cyclohexyl), 24.38 (s, Cyclohexyl), 24.05 (s, Cyclohexyl), 18.59 (q, SiC(CH₃)₃), 18.53 (q, SiC(CH₃)₃), 18.01 (q, SiC(CH₃)₃), 15.18 (p, 2'-C), -3.03 (p, -Si(CH₃)₂), -3.95 (p, -Si(CH₃)₂), -4.24 (p, -Si(CH₃)₂), -4.41 (p, -Si(CH₃)₂), -4.48 (p, -Si(CH₃)₂), -4.66 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₄H₆₈O₅Si₃): berechnet 663.42668 [M+Na]⁺, gefunden 663.42790.

1D-nOe-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt **2.67 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

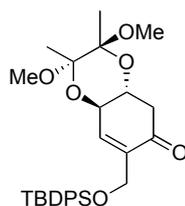
1'-H_b, 11-H

ii. Einstrahlpunkt **3.61 - 3.59 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 13-H

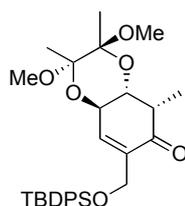
iii. Einstrahlpunkt **3.71 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 9-H

Silylether 133**133**

Eine Lösung des Alkohols **77** (1.40 g, 5.16 mmol) in CH_2Cl_2 (25 mL) wird bei $0\text{ }^\circ\text{C}$ mit DMAP (63 mg, 0.52 mmol), Et_3N (1.00 mL, 7.22 mmol) und TBDPSCl (1.47 mL, 5.67 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gebracht, 18 h gerührt und mit H_2O (25 mL) und Et_2O (25 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et_2O (3 x 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) liefert Silylether **133** (2.46 g, 93%) als weißen Feststoff.

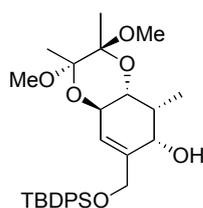
$R_f = 0.23$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +35.2$ ($c = 1.20$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.70 - 7.55$ (m, 4H, Ar-H), $7.46 - 7.31$ (m, 6H, Ar-H), $7.01 - 6.99$ (m, 1H, 9-H), $4.55 - 4.46$ (m, 1H, 11-H), 4.37 (ddd, $J = 15.9, 3.4, 1.8$ Hz, 1H, $1'\text{-H}_a$), 4.30 (ddd, $J = 15.9, 2.9, 1.8$ Hz, 1H, $1'\text{-H}_b$), 3.99 (ddd, $J = 13.6, 9.1, 4.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.34 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.25 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.67 (dd, $J = 16.3, 4.9$ Hz, 1H, 13-H_a), 2.45 (dd, $J = 16.3, 13.6$ Hz, 1H, 13-H_b), 1.38 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.32 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.06 ppm (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 195.98$ (q, 14-C), 142.38, 139.55, 135.76 (2C), 135.73 (2C), 133.29, 133.09, 130.01 (2C), 127.99 (2C), 127.97 (2C) (Ar-C, 8-C, 9-C), 100.99 (q, BDA), 99.92 (q, BDA), 69.70 (t, 12-C), 68.37 (t, 11-C), 60.66 (s, $1'\text{-C}$), 48.47 (p, $-\text{CH}_3$), 48.31 (p, $-\text{CH}_3$), 42.53 (s, 13-C), 27.15 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.47 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.02 (p, $-\text{CH}_3$), 17.92 (p, $-\text{CH}_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 533.23299, gefunden: 533.23247.

Silylether 290**290**

Eine Lösung des Silylethers **133** (2.44 g, 4.78 mmol) in THF (100 mL) und DMPU (10 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit einer Lösung von LiHMDS in THF (1 M, 16.72 mL, 16.72 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann mit MeI (2.97 mL, 47.8 mmol) versetzt, auf $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gebracht und 1 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) und H_2O (20 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird Enon **290** (2.45 g, 98%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.42$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{25} = +24.9$ ($c = 1.06$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.72 - 7.60$ (m, 5H, Ar-H), $7.44 - 7.33$ (m, 5H, Ar-H), $6.97 - 6.94$ (m, 1H, 9-H), $4.64 - 4.58$ (m, 1H, 11-H), $4.41 - 4.29$ (m, 2H, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.01 (dd, $J = 9.4, 5.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.33 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.23 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), $2.74 - 2.54$ (m, 1H, 13-H), 1.37 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.14 (d, $J = 7.5$ Hz, 3H, 2'-H), $1.09 - 1.05$ (m, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.07$ (q, 14-C), 141.54, 137.97, 135.75 (2C), 135.73 (2C), 134.99, 133.34, 133.09, 129.97, 129.82, 127.96, 127.94, 127.90 (Ar-C, 8-C, 9-C), 100.90 (q, BDA), 99.97 (q, BDA), 70.00 (t, 12-C), 65.10 (t, 11-C), 60.85 (s, 1'-C), 48.36 (p, $-\text{CH}_3$), 48.12 (p, $-\text{CH}_3$), 45.05 (t, 13-C), 27.14 (p, 3C, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.44 (q, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.06 (p, $-\text{CH}_3$), 17.85 (p, $-\text{CH}_3$), 10.21 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 547.24864, gefunden: 547.24802.

Alkohol 291



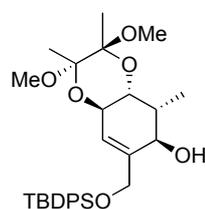
291

Eine Lösung des Enons **290** (5.30 g, 10.1 mmol) in MeOH (50 mL) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ mit $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ (4.14 g, 11.1 mmol) und NaBH_4 (381 mg, 10.1 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (30 mL) versetzt und im Vakuum eingeeengt. Der Rückstand wird in H_2O (50 mL) und EtOAc (50 mL) wieder aufgenommen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im

Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird Alkohol **291** (4.56 g, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.26$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 50.5$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.74 - 7.58$ (m, 4H, Ar-H), $7.50 - 7.29$ (m, 6H, Ar-H), 5.36 (s, 1H, 9-H), 4.67 (bs, 1H, 14-H), $4.32 - 4.27$ (m, 1H, 11-H), 4.30 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.21 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.71 (dd, $J = 9.2, 3.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.23 (s, 3H, -OCH₃), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 3.01 (bd, $J = 3.6$ Hz, 1H, OH), $2.51 - 2.37$ (m, 1H, 13-H), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.32, 135.87$ (2C), 135.76 (2C), $133.00, 132.90, 130.13, 130.10, 128.04$ (2C), 128.00 (2C) (Ar-C, 8-C), 122.91 (t, 9-C), 100.51 (q, BDA), 100.37 (q, BDA), 71.99 (t, 14-C), 70.02 (t, 12-C), 66.38 (s, 1'-C), 65.61 (t, 11-C), 47.99 (p, -CH₃), 47.95 (p, -CH₃), 37.78 (t, 13-C), 27.01 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.32 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.13 (p, -CH₃), 17.99 (p, -CH₃), 7.44 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₀H₄₂O₆Si): berechnet für [M+Na]⁺: 549.26429, gefunden: 549.26408.

Alkohol 134



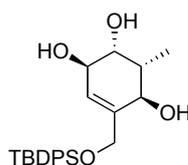
134

Eine Lösung des Alkohols **291** (7.98 g, 15.2 mmol) in Toluol (250 mL) wird mit Triphenylphosphin (19.87 g, 75.77 mmol), *p*-Nitrobenzoesäure (12.66 g, 75.77 mmol) und Diethylazodicarboxylat (11.93 mL, 75.77 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 15 h bei Raumtemperatur gerührt und dann über Silicagel filtriert, welches mit Petrolether (400 mL) und einer Petrolether/EtOAc Mischung (5:1, 1 L) gewaschen wird. Die Fraktionen mit EtOAc-Anteil werden im Vakuum eingengt. Das Rohprodukt wird in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Eine Lösung des Rohprodukts in MeOH (200 mL), gesättigter wässriger K₂CO₃-Lösung (135 mL) und Et₂O (65 mL) wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter, wässriger NH₄Cl-Lösung (100 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 7:1) liefert Alkohol **134** (6.77 g, 85% über 2 Stufen) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.41$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 93.4$ ($c = 1.87$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.70 - 7.62$ (m, 4H, Ar-H), $7.52 - 7.33$ (m, 6H, Ar-H), 5.57 (s, 1H, 9-H), $4.34 - 3.94$ (m, 5H, 11-H, 12-H, 14-H, 1'-H_a, 1'-H_b), 3.26 (s, 3H, -OCH₃), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 3.06 (bs, 1H, OH), $2.21 - 2.13$ (m, 1H, 13-H), 1.32 (s, 3H, -CH₃), 1.29 (s, 3H, -CH₃), 1.04 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.43$, 135.83 (2C), 135.79 (2C), 132.81 , 132.65 , 130.15 (2C), 130.13 (2C), 128.06 (2C) (Ar-C, 8-C), 125.97 (t, 9-C), 100.65 (q, BDA), 100.45 (q, BDA), 73.57 , 67.99 , 67.56 , 65.54 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 48.03 (p, -CH₃), 47.97 (p, -CH₃), 38.52 (t, 13-C), 26.99 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.25 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.15 (p, -CH₃), 18.08 (p, -CH₃), 10.88 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₀H₄₂O₆Si): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 549.26429, gefunden: 549.26376; **Smp**: 145.3 °C.

Triol **132**



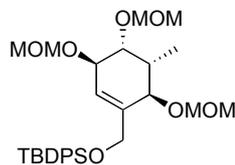
132

Zu einer Lösung von Alkohol **134** (4.28 g, 8.13 mmol) in CH_2Cl_2 (9 mL) werden H_2O (450 μL) und TFA (4.50 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt und dann mit H_2O (10 mL), CH_2Cl_2 (5 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Durch azeotropes Schleppen mit Toluol (2 x 20 mL) wird die restliche TFA entfernt und das Rohprodukt wird als weißer Feststoff erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc) wird Triol **132** (2.86 g, 85%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.38$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{RT} = + 2.4$ ($c = 1.0$ in *iso*-Propanol); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) $\delta = 7.76 - 7.69$ (m, 4H, Ar-H), $7.50 - 7.37$ (m, 6H, Ar-H), $5.85 - 5.82$ (m, 1H, 9-H), $4.38 - 4.32$ (m, 1H, 1'-H_a), $4.31 - 4.26$ (m, 1H, 1'-H_b), $4.07 - 4.02$ (m, 1H, 11-H), 3.96 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H, 14-H), 3.87 (dd, $J = 6.3, 3.5$ Hz, 1H, 12-H), $2.14 - 2.03$ (m, 1H, 13-H), 1.10 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 1.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD_3OD) $\delta = 141.11$, 136.81 (2C), 136.75 (2C), 134.79 , 134.76 , 131.04 (2C), 128.95 (2C), 128.94 (2C) (Ar-C, 8-C), 125.28 (t, 9-C), 73.85 (t, 12-C), 71.67 (t, 14-C), 70.42 (t, 11-C), 65.78 (s, 1'-C),

41.32 (t, 13-C), 27.49 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 20.24 (q, -SiC(CH₃)₃), 12.32 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₄H₃₂O₄Si): berechnet für [M+Na]⁺: 435.19621, gefunden: 435.19607; **Smp**: 137.6 °C.

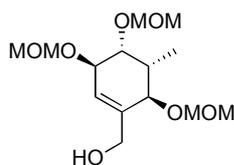
Tris-MOM-Ether **135**



135

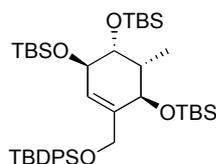
Zu einer Lösung des Triols **132** (2.00 g, 4.85 mmol) in THF (50 mL) werden bei Raumtemperatur DIPEA (5.19 mL, 29.1 mmol), MOMCl (2.21 mL, 29.1 mmol) und NaI (3.34 g, 22.3 mmol) gegeben. Die trübe orangefarbene Reaktionsmischung wird 4.5 h unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O (50 mL) beendet und die Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) wird MOM-Ether **135** (2.58 g, 98%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.53 (Petrolether:EtOAc = 4:1); [α]_D^{RT} = - 2.3 (*c* = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.70 – 7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.41 – 7.32 (m, 6H, Ar-H), 5.84 – 5.80 (m, 1H, 9-H), 4.80 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.76 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.73 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.71 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.62 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.54 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.22 – 4.13 (m, 2H, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.11 – 4.06 (m, 1H, 11-H), 3.97 (dd, *J* = 7.9, 4.0 Hz, 1H, 12-H), 3.79 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, 14-H), 3.38 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.38 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.24 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.45 – 2.37 (m, 1H, 13-H), 1.05 (s, 9H, SiC(CH₃)₃), 0.93 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 137.39, 135.79 (2C), 135.69 (2C), 133.76, 133.59, 129.89 (2C), 127.89 (2C), 127.85 (2C) (12 x Ar-C, 8-C), 124.60 (t, 9-C), 96.96 (s, -OCH₂OCH₃), 96.81 (s, -OCH₂OCH₃), 96.59 (s, -OCH₂OCH₃), 77.54 (t, 12-C), 77.27 (t, 14-C), 74.75 (t, 11-C), 64.65 (s, 1'-C), 55.85 (p, -OCH₂OCH₃), 55.57 (p, -OCH₂OCH₃), 55.55 (p, -OCH₂OCH₃), 36.77 (t, 13-C), 27.01 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 19.47 (q, SiC(CH₃)₃), 11.35 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₀H₄₄O₇Si): berechnet für [M+Na]⁺: 567.27485, gefunden: 567.27463.

Alkohol 138**138**

Zu einer Lösung von **135** (1.16 g, 2.12 mmol) in THF (10 mL) wird bei Raumtemperatur eine Lösung von TBAF in THF (1 M, 3.18 mL, 3.18 mmol) getropft. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) wird Alkohol **138** (614 mg, 95%) als weißer Feststoff erhalten.

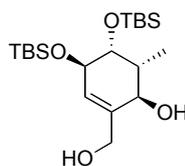
$R_f = 0.17$ (Petrolether:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{RT} = -21.5$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.74 - 5.72$ (m, 1H, 9-H), 4.77 – 4.64 (m, 6H, 3 x $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.19 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, 1'- H_a), 4.09 – 4.03 (m, 2H, 1'- H_b , 11-H), 3.91 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 14-H), 3.87 (dd, $J = 6.9, 3.7$ Hz, 1H, 12-H), 3.40 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.43 (bs, 1H, OH), 2.39 – 2.30 (m, 1H, 13-H), 0.97 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.13$ (q, 8-C), 125.39 (t, 9-C), 97.64 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.59 (s, 2C, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 78.23 (t, 14-C), 77.81 (t, 12-C), 73.57 (t, 11-C), 64.42 (s, 1'-C), 56.17 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.69 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.60 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 36.51 (t, 13-C), 12.10 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_7$): berechnet für $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 329.15707, gefunden: 329.15697.

Silylether 136**136**

Eine Lösung des Triols **132** (442 mg, 1.07 mmol) in DMF (20 mL) wird mit Imidazol (430 mg, 6.32 mmol) und TBSCl (807 mg, 5.36 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (20 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (70 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (70 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 30:1) wird Silylether **136** (748 mg, 92%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.48$ (Petrolether:EtOAc = 30:1); $[\alpha]_D^{RT} = -16.7$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.71 - 7.64$ (m, 4H, Ar-H), $7.45 - 7.32$ (m, 6H, Ar-H), $5.66 - 5.63$ (m, 1H, 9-H), $4.19 - 4.04$ (m, 3H, 11-H, 1'-H_a, 1'-H_b), 3.94 (dd, $J = 7.1, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.89 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 14-H), $2.03 - 1.93$ (m, 1H, 13-H), 1.08 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.93 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.92 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), $0.92 - 0.90$ (m, 3H, 2'-H) 0.82 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.11 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.09 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -0.07 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 137.56$, 135.85 (2C), 135.70 (2C), 134.05 , 133.67 , 129.85 , 129.81 , 127.87 (2C), 127.82 (2C) (12 x Ar-C, 8-C), 125.58 (t, 9-C), 73.29 (t, 12-C), 71.71 (t, 14-C), 70.86 (t, 11-C), 64.85 (s, 1'-C), 42.41 (t, 13-C), 27.09 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.38 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.34 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.07 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 19.49 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.55 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.33 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.20 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 11.48 (p, 2'-C), -3.66 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -3.72 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.16 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.26 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.32 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.79 (p, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{42}\text{H}_{74}\text{O}_4\text{Si}_4$): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 772.50024, gefunden: 772.20019.

Diol 139



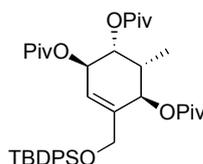
139

Eine Lösung von Silylether **136** (57 mg, 75 μmol) in 10% NaOH/MeOH (5 mL) wird 6.5 h unter Rückfluss gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (10 mL) beendet und die beiden Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (1 x 30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 5:1) wird Diol **139** (22 mg, 72%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.22$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = -37.1$ ($c = 0.99$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.51$ (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, 9-H), 4.16 (s, 2H, 1'-H), 4.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, 14-H), $3.92 - 3.86$ (m, 1H, 11-H), $3.69 - 3.65$ (m, 1H, 12-H), 3.02 (bs, 2H, 2 x OH), $2.04 - 1.94$ (m, 1H, 13-H), 1.01 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2'-H), 0.85 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (s, 9H, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.05 (s, 6H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.02 (s, 3H, $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.43$ (q, 8-C), 125.66 (t, 9-C), 75.25 (t, 12-C), 72.28 (t, 14-C), 69.76 (t, 11-C), 65.50 (s, 1'-C), 38.66 (t, 13-C), 26.11 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.06 (p,

3C, SiC(CH₃)₃), 18.30 (q, SiC(CH₃)₃), 18.22 (q, SiC(CH₃)₃), 13.67 (t, 13-C), -3.97 (p, Si(CH₃)₂), -4.17 (p, Si(CH₃)₂), -4.23 (p, Si(CH₃)₂), -4.56 (p, Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₀H₄₂O₄Si₂): berechnet für [M+H]⁺: 403.26944, gefunden: 403.26931.

Tris-Pivaloyl ester 137

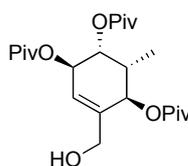


137

Zu einer Lösung des Triols **132** (189 mg, 458 μmol) in Pyridin (5 mL) werden PivCl (220 μL, 1.79 mmol) und DMAP (14 mg, 0.11 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 48 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit weiterem PivCl (220 μL, 1.79 mmol) und DMAP (14 mg, 0.11 mmol) versetzt, weitere 48 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 30:1) wird der Pivaloyl ester **137** (238 mg, 78%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.40 (Petrolether:EtOAc = 18:1); [α]_D^{RT} = - 46.3 (c = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.69 – 7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.44 – 7.31 (m, 6H, Ar-H), 5.92 – 5.88 (m, 1H, 9-H), 5.48 (d, J = 7.8 Hz, 1H, 11-H), 5.18 (dd, J = 7.8, 4.0 Hz, 1H, 12-H), 5.10 (d, J = 3.4 Hz, 1H, 14-H), 4.15 – 4.08 (m, 1H, 1'-H_a), 4.01 (d, J = 14.5 Hz, 1H, 1'-H_b), 2.33 – 2.21 (m, 1H, 13-H), 1.18 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.17 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.09 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.03 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 0.97 (d, J = 7.3 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 178.08 (q, C=O), 177.99 (q, C=O), 177.53 (q, C=O), 137.89, 135.64 (2C), 135.61 (2C), 133.38, 133.18, 129.98 (2C), 127.93 (2C), 127.90 (2C) (12 x Ar-C, 8-C), 123.15 (t, 9-C), 71.58 (t, 12-C), 71.04 (t, 14-C), 68.73 (t, 11-C), 63.76 (s, 1'-C), 39.06 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 38.94 (q, 2C, -OC(O)C(CH₃)₃), 36.14 (t, 13-C), 27.32 (p, 3C, C(CH₃)₃), 27.30 (p, 3C, C(CH₃)₃), 27.14 (p, 3C, C(CH₃)₃), 26.93 (p, 3C, C(CH₃)₃), 19.44 (q, SiC(CH₃)₃), 11.16 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₉H₅₆O₇Si): berechnet für [M+Na]⁺: 687.36875, gefunden: 687.36875.

Alkohol 140

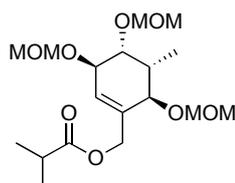


140

Zu einer Lösung von Silylether **137** (120 mg, 180 μ mol) in THF (4 mL) wird HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 0.4 mL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (40 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) liefert **140** (55 mg, 71%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.52$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{RT} = -35.9$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.76 - 5.73$ (m, 1H, 9-H), 5.42 – 5.37 (m, 1H, 11-H), 5.19 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 14-H), 5.15 (dd, $J = 7.6, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 4.00 (s, 2H, 1'-H), 2.35 – 2.24 (m, 1H, 13-H), 1.21 (s, 9H, -OC(O)C(CH₃)₃), 1.16 (s, 9H, -OC(O)C(CH₃)₃), 1.14 (s, 9H, -OC(O)C(CH₃)₃), 0.98 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 178.99$ (q, C=O), 178.06 (q, C=O), 177.62 (q, C=O), 138.51 (q, 8-C), 124.30 (t, 9-C), 71.53, 71.34 (t, 12-C, 14-C), 68.46 (t, 11-C), 63.35 (s, 1'-C), 39.18 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 39.11 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 38.98 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 35.96 (t, 13-C), 27.33 (p, 3C, C(CH₃)₃), 27.32 (p, 3C, C(CH₃)₃), 27.31 (p, 3C, C(CH₃)₃), 11.48 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₃H₃₈O₇): berechnet für [M+Na]⁺: 449.25097, gefunden: 449.25034; **Smp**: 90.1 °C.

Isopropylester **292**



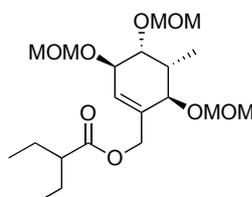
292

Ester **292** wird gemäß der *Versuchsvorschrift 2* für die Darstellung des Esters **123** (Seite 146) ausgehend von Alkohol **135** dargestellt (81% Ausbeute).

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{RT} = +0.8$ ($c = 1.45$ in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.82 - 5.80$ (m, 1H, 9-H), 4.85 – 4.51 (m, 8H, -OCH₂OCH₃, 1'-H), 4.08 (bd, $J = 7.8$ Hz, 1H, 11-H), 3.95 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.39 (s, 6H, -OCH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.62 – 2.51 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 2.49 – 2.37 (m, 1H, 14-H), 1.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, -CH(CH₃)₂), 1.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 3H, -CH(CH₃)₂), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.81$ (q, -C(O)OR), 133.80 (q, 8-C), 128.50 (t, 9-C), 97.11 (s, -OCH₂OCH₃), 96.95 (s, -OCH₂OCH₃),

96.64 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.28 (t, 14-C), 77.23 (t, 12-C), 74.28 (t, 11-C), 64.72 (s, 1'-C), 56.11 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.65 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.64 (p, $-\text{OCH}_3$), 36.46 (t, 13-C), 34.27 (t, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.22 (p, 2C, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 11.38 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_8$): berechnet 399.19894 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 399.19826.

Ester 293

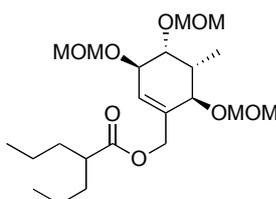


293

Ester **293** wird gemäß der *Versuchsvorschrift 2* für die Darstellung des Esters **123** (Seite 146) ausgehend von Alkohol **135** dargestellt (93% Ausbeute).

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{RT} = +8.8$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.83 - 5.79$ (m, 1H, 9-H), 4.77 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.74 - 4.60 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H_a), 4.54 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.93 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.81 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.46 - 2.34 (m, 1H, 13-H), 2.25 - 2.15 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.67 - 1.42 (m, 4H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.86 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.92$ (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 133.83 (q, 8-C), 128.77 (t, 9-C), 97.14 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.90 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.60 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.38 (t, 14-C), 77.16 (t, 12-C), 74.20 (t, 11-C), 64.51 (s, 1'-C), 56.06 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 55.59 (p, 2C, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 49.15 (t, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 36.46 (t, 13-C), 25.18 (s, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 25.17 (s, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 12.04 (p, 2C, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 11.33 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{20}\text{H}_{36}\text{O}_8$): berechnet 427.23024 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 427.22948.

Ester 294

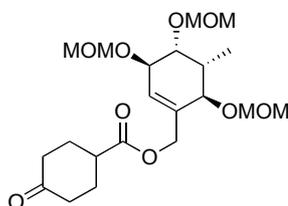


294

Ester **294** wird gemäß der *Versuchsvorschrift 2* für die Darstellung des Esters **123** (Seite 146) ausgehend von Alkohol **135** dargestellt (quant. Ausbeute).

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 3:1); $[\alpha]_D^{RT} = +8.8$ ($c = 1.02$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.82 - 5.79$ (m, 1H, 9-H), 4.85 – 4.47 (m, 8H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H), 4.07 (bd, $J = 8.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.93 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.80 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 2.47 – 2.30 (m, 2H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, 13-H), 1.66 – 1.51 (m, 2H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.46 – 1.34 (m, 2H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 1.33 – 1.19 (m, 4H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.92 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 0.86 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.25$ (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 133.82 (q, 8-C), 128.82 (t, 9-C), 97.16 (s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 96.86 (s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 96.60 (s, $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$), 77.39 (t, 14-C), 77.18 (t, 12-C), 74.15 (t, 11-C), 64.51 (s, 1'-C), 56.05 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.59 (p, 2C, $-\text{OCH}_3$), 45.50 (t, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 36.45 (t, 13-C), 34.84 (s, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 34.82 (s, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 20.85 (s, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 20.84 (s, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 14.17 (p, 2C, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 11.30 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{22}\text{H}_{40}\text{O}_8$): berechnet 455.26154 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 455.26067.

4-Oxo-cyclohexylester **295**



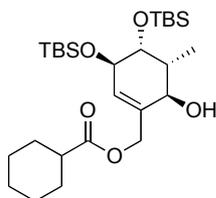
295

Ester **295** wird gemäß der *Versuchsvorschrift 2* für die Darstellung des Esters **123** (Seite 146) ausgehend von Alkohol **135** dargestellt (87% Ausbeute).

$R_f = 0.33$ (Petrolether:EtOAc = 1:2); $[\alpha]_D^{RT} = -1.8$ ($c = 1.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.79 - 5.74$ (m, 1H, 9-H), 4.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.69 – 4.61 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H_a), 4.58 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.53 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.02 (bd, $J = 7.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.87 (dd, $J = 7.7, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.76 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 14-H), 3.32 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.32 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.31 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.77 – 2.68 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.44 – 2.23 (m, 5H, Cyclohexyl, 13-H), 2.19 – 2.10 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.01 – 1.89 (m, 2H, Cyclohexyl), 0.88 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.68$ (q, $\text{C}=\text{O}$), 173.69 (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 133.48 (q, 8-C), 128.91 (t, 9-C), 96.98 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.82 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.49 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.16 (t,

14-C), 76.98 (t, 12-C), 73.99 (t, 11-C), 65.12 (s, 1'-C), 56.01 (p, -OCH₃), 55.51 (p, -OCH₃), 55.50 (p, -OCH₃), 40.80 (t, Cyclohexyl), 39.74 (s, 2C, Cyclohexyl), 36.26 (t, 13-C), 28.60 (s, 2C, Cyclohexyl), 11.38 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₁H₃₄O₉): berechnet 453.20950 [M+Na]⁺, gefunden 453.20905.

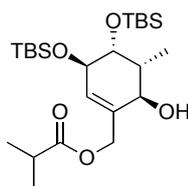
Cyclohexylester **296**



296

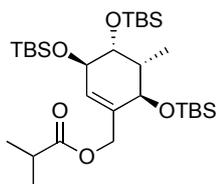
Zu einer Lösung von Diol **139** (63 mg, 0.16 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) werden EDC·HCl (39 mg, 0.20 mmol), Cyclohexylcarbonsäure (21 mg, 0.16 mmol) und DMAP (5.0 mg, 0.04 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (10 mL) versetzt. Die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 x 10 mL) und H₂O (2 x 10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird Ester **296** (63 mg, 79%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.49$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{RT} = -7.4$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.62$ (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, 9-H), 4.91 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.42 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.90 – 3.87 (m, 1H, 11-H), 3.84 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 14-H), 3.66 – 3.63 (m, 1H, 12-H), 2.37 (bs, 1H, OH), 2.28 (tt, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.03 – 1.96 (m, 1H, 13-H), 1.91 – 1.84 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.75 – 1.68 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.64 – 1.58 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.46 – 1.36 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.31 – 1.16 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.05 (d, $J = 6.9$, 3H, 2'-H), 0.86 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.83 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 176.55$ (q, C=O), 137.88 (q, 8-C), 128.28 (t, 9-C), 75.51 (t, 12-C), 70.32 (t, 14-C), 69.42 (t, 11-C), 65.19 (s, 1'-C), 43.51 (t, Cyclohexyl), 37.78 (t, 13-C), 29.33 (s, Cyclohexyl), 29.23 (s, Cyclohexyl), 26.07 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.00 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.96 (s, Cyclohexyl), 25.65 (s, Cyclohexyl), 25.63 (s, Cyclohexyl), 18.28 (q, SiC(CH₃)₃), 18.22 (q, SiC(CH₃)₃), 14.35 (p, 2'-C), -4.00 (p, -Si(CH₃)₂), -4.17 (p, -Si(CH₃)₂), -4.26 (p, -Si(CH₃)₂), -4.60 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₇H₅₂O₅Si₂): berechnet für [M+Na]⁺: 535.32455, gefunden: 535.32408.

Isopropylester 297**297**

Zu einer Lösung von Alkohol **139** (56 mg, 0.14 mmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden EDC·HCl (35 mg, 0.18 mmol), Isobuttersäure (13 μL , 0.15 mmol) und DMAP (4.0 mg, 0.03 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (10 mL) versetzt. Die beiden Phasen getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 x 10 mL) und H_2O (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinten wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird Ester **297** (53 mg, 81%) als farbloses Öl erhalten.

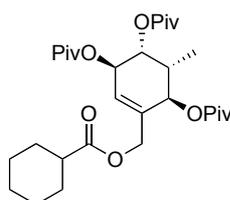
$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{25} = -8.1$ ($c = 1.06$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.63$ (d, $J = 4.1$ Hz, 1H, 9-H), 4.90 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.43 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.91 – 3.87 (m, 1H, 11-H), 3.85 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 14-H), 3.66 – 3.62 (m, 1H, 12-H), 2.61 – 2.47 (m, 1H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2.27 (bs, 1H, $-\text{OH}$), 2.06 – 1.93 (m, 1H, 13-H), 1.14 (d, $J = 7.0$ Hz, 6H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0.85 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.83 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 – -0.01 (m, 12H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 177.59$ (q, C=O), 137.82 (q, 8-C), 128.21 (t, 9-C), 75.49 (t, 12-C), 70.34 (t, 14-C), 69.39 (t, 11-C), 65.30 (s, 1'-C), 37.80 (t, 13-C), 34.30 (t, Cyclohexyl), 26.07 (p, 3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.00 (p, 3C, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 19.22 (p, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 19.15 (p, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 18.28 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.21 (q, $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.34 (p, 2'-C), -4.02 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.17 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.26 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.59 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$): berechnet 495.29325 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 495.29290.

Isopropylester 298**298**

Zu einer Lösung von Alkohol **297** (42 mg, 89 μ mol) in DMF (3 mL) werden Imidazol (75.6 mg, 1.11 mmol), TBSCl (133 mg, 888 μ mol) und DMAP (5.0 mg, 44 μ mol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 40 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit CH_2Cl_2 (10 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) wird Ester **298** (50 mg, 96%) als gelbliches Öl erhalten.

$R_f = 0.51$ (Petrolether:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{RT} = -23.1$ ($c = 0.90$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.58 - 5.55$ (m, 1H, 9-H), 4.54 – 4.46 (m, 2H, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.00 (bd, $J = 7.1$, 1H, 11-H), 3.92 (d, $J = 2.9$, 1H, 14-H), 3.87 (dd, $J = 7.1, 3.8$, 1H, 12-H), 2.64 – 2.46 (m, 1H, -CH(CH₃)₂), 2.05 – 1.90 (m, 1H, 13-H), 1.16 (d, $J = 7.0$, 6H, -CH(CH₃)₂), 0.92 – 0.86 (m, 30H, -Si(CH₃)₃, 2'-H), 0.09 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 12H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 176.73$ (q, C=O), 134.21 (q, 8-C), 129.61 (t, 9-C), 73.01 (t, 12-C), 71.62 (t, 14-C), 70.47 (t, 11-C), 64.95 (s, 1'-C), 41.79 (t, -CH(CH₃)₂), 34.33 (t, 13-C), 26.31 (p, 3C, Si(CH₃)₃), 26.27 (p, 3C, Si(CH₃)₃), 26.08 (p, 3C, Si(CH₃)₃), 19.25 (p, -CH(CH₃)₂), 19.21 (p, -CH(CH₃)₂), 18.51 (q, Si(CH₃)₃), 18.29 (q, Si(CH₃)₃), 18.24 (q, Si(CH₃)₃), 11.57 (p, 2'-C), -3.72 (p, -Si(CH₃)₂), -3.80 (p, -Si(CH₃)₂), -4.10 (p, -Si(CH₃)₂), -4.30 (p, -Si(CH₃)₂), -4.35 (p, -Si(CH₃)₂), -4.75 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{30}\text{H}_{62}\text{O}_5\text{Si}_3$): berechnet 609.37973 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 609.37903.

Cyclohexylester **299**



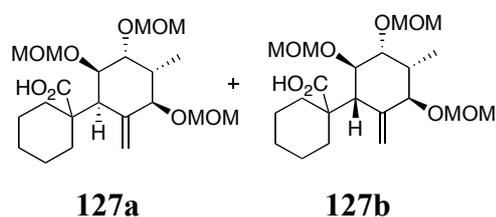
299

Ester **299** wird gemäß der *Versuchsvorschrift 2* für die Darstellung des Esters **123** (Seite 146) ausgehend von Alkohol **140** dargestellt (95% Ausbeute).

$R_f = 0.32$ (Petrolether:EtOAc = 15:1); $[\alpha]_D^{RT} = -81.0$ ($c = 1.15$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.77 - 5.75$ (m, 1H, 9-H), 5.39 (d, $J = 7.5, 0.7$ Hz, 1H, 11-H), 5.17 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H, 14-H), 5.12 (dd, $J = 7.5, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 4.50 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.43 (d, $J = 13.4$ Hz, 1H, 1'-H_b), 2.34 – 2.22 (m, 2H, 13-H, Cyclohexyl-CH), 1.90 – 1.81 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.76 – 1.66 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.64 – 1.57 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.46 – 1.33 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.29 - 1.20 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.22 (s, 9H, -OC(O)C(CH₃)₃),

1.22 (s, 9H, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (s, 9H, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.97 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 178.13$ (q, C=O), 177.94 (q, C=O), 177.49 (q, C=O), 175.47 (q, C=O), 134.72 (q, 8-C), 126.53 (t, 9-C), 71.35 (t, 12-C), 70.88 (t, 14-C), 68.20 (t, 11-C), 63.52 (s, 1'-C), 43.25 (t, Cyclohexyl), 39.13 (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 39.09 (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 38.97 (q, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.86 (t, 13-C), 29.17 (s, Cyclohexyl), 29.15 (s, Cyclohexyl), 27.31 (p, 6C, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.28 (p, 3C, $-\text{OC}(\text{O})\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 25.91 (s, Cyclohexyl), 25.58 (s, 2C, Cyclohexyl), 11.43 (p, 2'-C) ppm; HRMS-ESI ($\text{C}_{30}\text{H}_{48}\text{O}_8$): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 554.36874, gefunden: 554.36831.

Carbonsäuren **127a** und **127b**



Eine Lösung von Ester **123** (122 mg, 293 μmol) in Toluol (4 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und bei -78 °C mit einer Lösung von KHMDS in Toluol (0.5 M, 1.17 mL, 586 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C gerührt, dann mit TMSCl (93 μL , 0.73 mmol) versetzt, 15 min bei -78 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Der SCHLENK-Kolben wird mit einem Glasstopfen verschlossen und 20 h auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gekühlt, mit 1 M HCl (10 mL) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1; 0.1% Essigsäure) werden die Carbonsäuren **127a** (*Hauptdiastereomer*) und **127b** (*Nebendiastereomer*) (108 mg, 89% Gesamtausbeute, $de = 76\%$, aus dem ^1H -NMR in CDCl_3 errechnet) als untrennbares Diastereomerengemisch erhalten.

127a (*Hauptdiastereomer*): $R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.16$ (bs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 5.25 – 5.23 (m, 1H, 1'-H_a), 4.89 (bs, 1H, 1'-H_b), 4.69 – 4.51 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.13 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H, 14-H), 3.84 (dd, $J = 3.1, 1.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.70 (dd, $\Sigma J = 6.7$ Hz, 1H, 12-H), 3.40 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.31 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.66 (bs, 1H, 9-H), 2.24 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.06 – 2.00 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.99 – 1.91 (m, 1H, 13-H), 1.66 – 1.54 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.53 – 1.42 (m, 1H,

Cyclohexyl), 1.41 – 1.26 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.25 – 1.12 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 181.63$ (q, $-\text{CO}_2\text{H}$), 144.22 (q, 8-C), 113.61 (s, 1'-C), 96.05 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.95 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.41 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 78.81 (t, 12-C), 77.55 (t, 14-C), 73.26 (t, 11-C), 57.98 (t, 9-C), 56.28 (p, $-\text{OCH}_3$), 56.21 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.84 (p, $-\text{OCH}_3$), 50.67 (q, Cyclohexyl), 39.31 (t, 13-C), 34.16 (s, Cyclohexyl), 32.62 (s, Cyclohexyl), 25.75 (s, Cyclohexyl), 24.08 (s, Cyclohexyl), 23.87 (s, Cyclohexyl), 14.51 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_8$): berechnet 439.23024 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 439.22987.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.66 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_b, 11-H, 12-H (schwach), Cyclohexyl (m)

ii. Einstrahlpunkt **3.70 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 13-H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ (m)

iii. Einstrahlpunkt **3.84 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

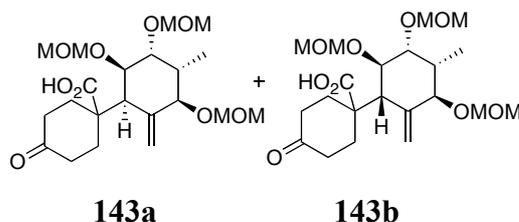
9-H, 12-H, Cyclohexyl (m), $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ (m)

iv. Einstrahlpunkt **4.13 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_a, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ (m), Cyclohexyl (m), 13-H, 2'-H, 11-H (schwach),

12-H (schwach), 9-H (schwach)

Carbonsäuren 143a und 143b



Eine Lösung von Ester **295** (32 mg, 74 μmol) in Toluol (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und bei -78 °C mit einer Lösung von KHMDS in Toluol (0.5 M, 372 μL , 186 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C gerührt, dann mit TMSCl (28 μL , 0.22 mmol) versetzt, 5 min bei -78 °C gerührt, auf Raumtemperatur erwärmt und 15 min bei Raumtemperatur gerührt. Der SCHLENK-Kolben wird mit einem Glasstopfen verschlossen und 22.5 h auf 85 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur gebracht, mit 1 M HCl-Lösung (10 mL) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1; 0.1% Essigsäure) liefert die Carbonsäuren **143a** (*Hauptdiastereomer*) und **143b** (*Nebendiastereomer*) (25 mg, 75% Gesamtausbeute) als ein untrennbares Diastereomergemisch ($de = 80\%$, aus dem $^1\text{H-NMR}$ in CDCl_3 errechnet).

143a (*Hauptdiastereomer*): $R_f = 0.19$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.67$ (bs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 5.26 (bs, 1H, $1'-\text{H}_a$), 4.92 (bs, 1H, $1'-\text{H}_b$), 4.66 – 4.55 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.53 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.04 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, 14-H), 3.80 (bs, 1H, 11-H), 3.70 (dd, $\Sigma J = 7.1$ Hz, 1H, 12-H), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.35 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.28 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.84 (bs, 1H, 9-H), 2.58 – 2.53 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.52 – 2.40 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.36 – 2.24 (m, 3H, Cyclohexyl), 2.09 – 2.00 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.00 – 1.95 (m, 1H, 13-H), 1.76 – 1.65 (m, 1H Cyclohexyl), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, $2'-\text{H}$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.47$ (q, $\text{C}=\text{O}$), 179.50 (q, $-\text{CO}_2\text{H}$), 143.33 (q, 8-C), 114.74 (s, $1'-\text{C}$), 96.16 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.73 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 95.64 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 78.99 (t, 12-C), 77.69 (t, 14-C), 73.92 (t, 11-C), 56.28, 56.18, 55.93 (2C) ($-\text{OCH}_3$, 9-C), 49.47 (q, Cyclohexyl), 38.94, 38.77, 38.61, 33.53, 31.49 (Cyclohexyl, 13-C), 14.27 (p, $2'-\text{C}$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_9$): berechnet 431.22756 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 431.22718.

1D-nOe-Kontakte (*Hauptdiastereomer*):

i. Einstrahlpunkt **2.84 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

$1'-\text{H}_b$, 11-H, Cyclohexyl-H (m, 2.36 - 2.24 ppm), 12-H (schwach)

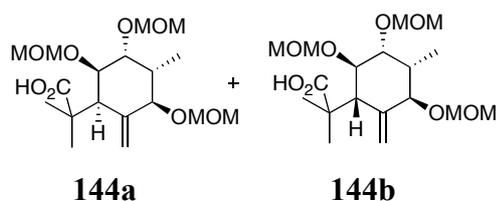
ii. Einstrahlpunkt **3.70 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

13-H

iii. Einstrahlpunkt **3.80 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

9-H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ (m)

Carbonsäuren 144a und 144b



Carbonsäuren **144a** (*Hauptdiastereomer*) und **144b** (*Nebendiastereomer*) werden gemäß der Versuchsvorschrift für die Umlagerung des Esters **123** (Seite 164) ausgehend von Ester **292** dargestellt (93% Ausbeute, $de = 78\%$).

144a (Hauptdiastereomer): $R_f = 0.51$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.67$ (bs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 5.17 (s, 1H, 1'- H_a), 5.00 (s, 1H, 1'- H_b), 4.69 – 4.63 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.61 – 4.55 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.00 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 14-H), 3.80 (dd, $\Sigma J = 9.5$ Hz, 1H, 12-H), 3.64 (dd, $\Sigma J = 10.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.32 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.98 (d, $J = 5.4$ Hz, 1H, 9-H), 2.17 – 2.09 (m, 1H, 13-H), 1.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.30 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H, $-\text{CH}_3$), 0.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 183.88$ (q, $-\text{CO}_2\text{H}$), 143.29 (q, 8-C), 114.64 (s, 1'-C), 96.78 (s, 2C, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 94.96 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 80.40 (t, 12-C), 79.52 (t, 14-C), 76.34 (t, 11-C), 56.37 (p, $-\text{OCH}_3$), 56.16 (p, $-\text{OCH}_3$), 56.04 (p, $-\text{OCH}_3$), 52.37 (t, 9-C), 44.57 (q, Alkyl), 38.81 (t, 13-C), 24.64 (p, 2C $-\text{CH}_3$), 13.48 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_8$): berechnet 377.21699 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 377.21695.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.98 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'- H_b , 12-H, 11-H (schwach), 13-H (schwach)

ii. Einstrahlpunkt **3.64 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

$-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ (m), 9-H

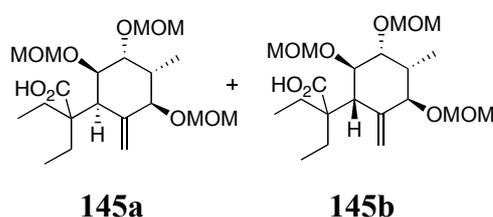
iii. Einstrahlpunkt **3.80 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

$-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$ (m), 13-H, 9-H

iv. Einstrahlpunkt **4.00 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'- H_a , 13-H, 2'-H (schwach)

Carbonsäuren 145a und 145b



Carbonsäuren **145a (Hauptdiastereomer)** und **145b (Nebendiastereomer)** werden gemäß der Versuchsvorschrift für die Umlagerung des Esters **123** (Seite 164) ausgehend von Ester **293** synthetisiert (quant. Ausbeute, $de = 72\%$).

145a (Hauptdiastereomer): $R_f = 0.32$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 9.38$ (bs, 1H, $-\text{CO}_2\text{H}$), 5.22 (s, 1H, 1'- H_a), 4.93 (s, 1H, 1'- H_b), 4.76 – 4.56 (m, 5H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.49 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.20 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H, 14-H), 3.93 – 3.89 (m, 1H, 11-H), 3.75 (dd, $\Sigma J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.39 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.35 (s, 3H,

-OCH₃), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 2.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 9-H), 2.05 – 1.99 (m, 1H, 13-H), 1.98 – 1.71 (m, 3H, -CH₂CH₃), 1.59 – 1.52 (m, 1H, -CH₂CH₃), 1.05 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2'-H), 0.85 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H, -CH₃), 0.81 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 181.80$ (q, -CO₂H), 144.05 (q, 8-C), 113.74 (s, 1'-C), 96.72 (s, -OCH₂OCH₃), 96.32 (s, -OCH₂OCH₃), 95.56 (s, -OCH₂OCH₃), 79.27 (t, 12-C), 78.67 (t, 14-C), 74.50 (t, 11-C), 56.22 (p, -OCH₃), 56.18 (p, -OCH₃), 56.09 (p, -OCH₃), 52.72 (t, 9-C), 50.27 (q, Cyclohexyl), 38.70 (t, 13-C), 26.66 (s, -CH₂CH₃), 24.40 (s, -CH₂CH₃), 14.48 (p, 2'-C), 8.87 (-CH₂CH₃), 8.38 (-CH₂CH₃) ppm; HRMS-ESI (C₂₀H₃₆O₈): berechnet 405.24829 [M+H]⁺, gefunden 405.24832.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.79 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_b, 11-H, 12-H (schwach)

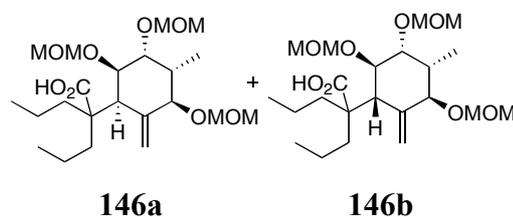
ii. Einstrahlpunkt **3.75 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

-OCH₂OCH₃ (m), 13-H, 9-H (schwach)

iii. Einstrahlpunkt **3.91 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

-OCH₂OCH₃ (m), 9-H

Carbonsäuren **146a** und **146b**



Carbonsäuren **146a** (Hauptdiastereomer) und **146b** (Nebendiastereomer) werden gemäß Versuchsvorschrift für die Umlagerung des Esters **123** (Seite 164) ausgehend von Ester **294** dargestellt (95% Ausbeute, $de = 72\%$).

146a (Hauptdiastereomer): $R_f = 0.37$ (Petrolether: EtOAc = 1:1); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 9.77$ (bs, 1H, CO₂H), 5.22 (s, 1H, 1'-H_a), 4.93 (s, 1H, 1'-H_b), 4.67 – 4.60 (m, 4H, -OCH₂OCH₃), 4.58 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.50 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.16 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 14-H), 3.92 – 3.89 (m, 1H, 11-H), 3.74 (dd, $\Sigma J = 8.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.38 (s, 3H, -OCH₃), 3.35 (s, 3H, -OCH₃), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 2.80 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, 9-H), 2.04 – 1.98 (m, 1H, 13-H), 1.81 – 1.62 (m, 3H, Alkyl), 1.81 – 1.62 (m, 3H, Alkyl), 1.53 – 1.47 (m, 1H, Alkyl), 1.36 – 1.09 (m, 4H, Alkyl), 1.04 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, 2'-C), 0.90 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H, -CH₃), 0.86 (t, $J = 7.2$, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 182.14$

(q, -CO₂H), 143.95 (q, 8-C), 113.86 (s, 1'-C), 96.77 (s, -OCH₂OCH₃), 96.37 (s, -OCH₂OCH₃), 95.47 (s, -OCH₂OCH₃), 79.35 (t, 12-C), 78.65 (t, 14-C), 74.61 (t, 11-C), 56.19 (p, -OCH₃), 56.06 (p, 2C, -OCH₃), 53.30 (t, 9-C), 49.98 (q, Cyclohexyl), 38.71 (t, 13-C), 36.43 (s, Alkyl), 34.99 (s, Alkyl), 17.69 (s, Alkyl), 17.23 (s, Alkyl), 14.89 (p, 2C, -CH₃), 14.84 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₂H₄₀O₈): berechnet 433.27959 [M+H]⁺, gefunden 433.27953.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.80 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_b, 11-H, 12-H (schwach), Alkyl

ii. Einstrahlpunkt **3.74 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

13-H, -OCH₂OCH₃, 9-H (schwach), 2'-H (schwach)

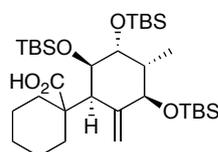
iii. Einstrahlpunkt **3.92 – 3.89 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

9-H, Alkyl, -OCH₂OCH₃

iv. Einstrahlpunkt **4.16 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_a, 13-H, 2'-H (schwach)

Carbonsäure 147



147

Carbonsäure **147** wird gemäß der Versuchsvorschrift für die Umlagerung des Esters **123** (Seite 164) ausgehend von Ester **122** dargestellt (quant., *de* = 100%).

R_f = 0.40 (Petrolether:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$ = + 36.1 (*c* = 1.23 in CHCl₃); **¹H NMR** (600 MHz, CDCl₃) δ = 12.27 (bs, 1H, CO₂H), 5.32 – 5.30 (m, 1H, 1'-H_a), 4.76 (s, 1H, 1'-H_b), 4.18 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H, 14-H), 3.83 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, 11-H), 3.63 – 3.61 (m, 1H, 12-H), 2.68 (s, 1H, 9-H), 2.46 (d, *J* = 12.9 Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.99 – 1.89 (m, 1H, 13-H), 1.86 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.68 – 1.55 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.45 – 1.13 (m, 4H, Cyclohexyl), 0.96 – 0.92 (m, 21H, 2 x -SiC(CH₃)₃, 2'-H), 0.82 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.01 ppm (s, 3H, -Si(CH₃)₂); **¹³C NMR** (151 MHz, CDCl₃) δ = 183.03 (q, C=O), 147.41 (q, 8-C), 113.34 (s, 1'-C), 77.85 (t, 12-C), 73.18 (t, 11-C), 72.11 (t, 14-C), 61.72 (t, 9-C), 51.95 (q, Cyclohexyl), 41.40 (t, 13-C), 34.02 (s, Cyclohexyl), 31.74 (s,

Cyclohexyl), 26.56 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.27 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.89 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.77 (s, Cyclohexyl), 24.21 (s, Cyclohexyl), 23.89 (s, Cyclohexyl), 18.60 (q, SiC(CH₃)₃), 18.51 (q, SiC(CH₃)₃), 18.01 (q, SiC(CH₃)₃), 15.19 (p, 2'-C), -3.16 (p, -Si(CH₃)₂), -3.93 (p, -Si(CH₃)₂), -4.26 (p, -Si(CH₃)₂), -4.42 (p, -Si(CH₃)₂), -4.46 (p, -Si(CH₃)₂), -4.58 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₃H₆₆O₅Si₃): berechnet für [M+H]⁺: 627.42908, gefunden: 627.42869.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.68 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 1'-H_b, Cyclohexyl-H (m)

ii. Einstrahlpunkt **3.63 – 3.61 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 13-H

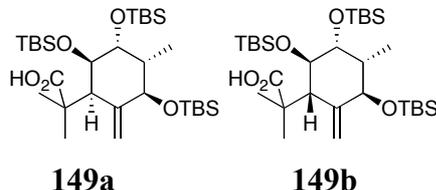
iii. Einstrahlpunkt **3.83 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 9-H

iv. Einstrahlpunkt **4.18 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

13-H, Cyclohexyl-H (m)

Carbonsäuren 149a und 149b



Die Carbonsäuren **149a** (*Hauptdiastereomer*) und **149b** (*Nebendiastereomer*) werden gemäß der Versuchsvorschrift für die Umlagerung des Esters **123** (Seite 164) ausgehend von Ester **298** dargestellt (quant., *de* = 94%).

149a (*Hauptdiastereomer*): $R_f = 0.33$ (Petrolether:EtOAc = 15:1); $[\alpha]_D^{RT} = +29.5$ ($c = 1.00$ in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.28 - 5.27$ (m, 1H, 1'-H_a), 4.76 (s, 1H, 1'-H_b), 4.18 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 11-H), 3.63 (bs, 1H, 12-H), 2.92 (bs, 1H, 9-H), 1.93 (dq, $J = 11.0, 7.0, 2.5$ Hz, 1H, 13-H), 1.28 (s, 3H, -CH₃), 1.25 (s, 3H, -CH₃), 0.94 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H, 2'-H), 0.92 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.91 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.81 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.01 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.00 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 183.99$ (q, -C(O)OH), 147.34 (q, 8-C), 113.06 (s, 1'-C), 78.07 (t, 12-C), 73.26 (t, 11-C), 71.75 (t, 14-C), 59.43 (t, 9-C), 46.06 (q, -C(CH₃)₂(CO₂H)), 41.14 (t, 13-C), 26.57 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.39 (p, -CH₃), 26.24 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.90 (p, 3C,

SiC(CH₃)₃, 23.45 (p, -CH₃), 18.58 (q, SiC(CH₃)₃), 18.53 (q, SiC(CH₃)₃), 18.05 (q, SiC(CH₃)₃), 15.27 (p, 2'-C), -3.21 (p, -Si(CH₃)₂), -3.94 (p, -Si(CH₃)₂), -4.28 (p, -Si(CH₃)₂), -4.36 (p, -Si(CH₃)₂), -4.50 (p, -Si(CH₃)₂), -4.65 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₀H₆₂O₅Si₃): berechnet 609.37944 [M+Na]⁺, gefunden 609.37973.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.92 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_b, 11-H

ii. Einstrahlpunkt **3.63 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 13-H

iii. Einstrahlpunkt **3.77 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

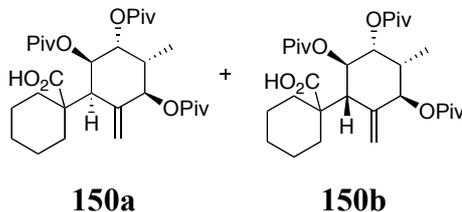
12-H, 9-H

iv. Einstrahlpunkt **4.18 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

13-H, CH₃ (1.25 ppm), CH₃ (1.28 ppm),

1'-H_a (schwach), 12-H (schwach), 9-H (schwach), 2'-H (schwach)

Carbonsäuren 150a und 150b



Die Carbonsäuren **150a** (*Hauptdiastereomer*) und **150b** (*Nebendiastereomer*) werden gemäß der Versuchsvorschrift für die Umlagerung des Esters **123** (Seite 164) ausgehend von Ester **299** dargestellt (90% Gesamtausbeute, *de* = 94%).

150a (*Hauptdiastereomer*): R_f = 0.33 (Petrolether:EtOAc = 9:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.29 (dd, J = 5.1, 3.4 Hz, 1H, 11-H), 5.25 (d, J = 9.9 Hz, 1H, 14-H), 5.07 (s, 1H, 1'-H_a), 4.92 (dd, ΣJ = 10.2 Hz, 1H, 12-H), 4.88 (s, 1H, 1'-H_b), 2.70 (d, J = 3.4 Hz, 1H, 9-H), 2.33 – 2.25 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.25 – 2.19 (m, 1H, 13-H), 2.09 – 1.99 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.68 – 1.54 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.52 – 1.31 (m, 4H, Cyclohexyl), 1.25 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.21 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 1.17 – 1.13 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.14 (s, 9H, -C(CH₃)₃), 0.90 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 180.08 (q, -CO₂H), 177.87 (q, -CO₂R), 177.56 (q, -CO₂R), 176.29 (q, -CO₂R), 141.27 (q, 8-C), 113.41 (s, 1'-C), 74.47 (t, 14-C), 73.73 (t, 12-C), 69.65 (t, 11-C), 56.16 (t, 9-C), 51.36 (q, Cyclohexyl), 39.37 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 39.23 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 38.87 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 37.91 (t, 13-H),

32.48 (s, Cyclohexyl), 32.18 (s, Cyclohexyl), 27.58 (p, 3C, -C(CH₃)₃), 27.48 (p, 3C, -C(CH₃)₃), 27.28 (p, 3C, -C(CH₃)₃), 25.42 (s, Cyclohexyl), 23.77 (s, Cyclohexyl), 23.63 (s, Cyclohexyl), 13.45 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₀H₄₈O₈): berechnet für [M+NH₄]⁺: 554.36874, gefunden: 554.36845.

1D-nOe-Kontakte (Hauptdiastereomer):

i. Einstrahlpunkt **2.70 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 1'-H_b, 12-H (schwach)

ii. Einstrahlpunkt **4.92 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, 13-H, 9-H (schwach)

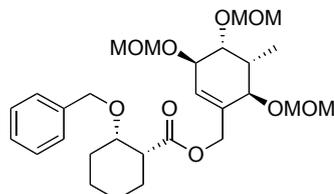
iii. Einstrahlpunkt **5.25 ppm (14-H)**, nOe-Kontakte zu:

1'-H_a, 13-H, 2'-H, 9-H (schwach)

iv. Einstrahlpunkt **5.29 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 9-H

Umlagerungsvorläufer 156



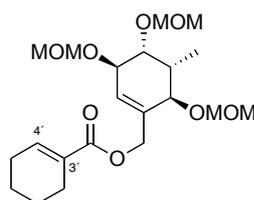
156

Zu einer Lösung von Alkohol **138** (195 mg, 637 μ mol) in CH₂Cl₂ (4 mL) werden eine Lösung von Carbonsäure **155**^[95] (179 mg, 764 μ mol) in CH₂Cl₂ (1 mL), EDC·HCl (158 mg, 827 μ mol) und DMAP (19 mg, 0.16 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 21 h bei Raumtemperatur gerührt und mit 1 M HCl (10 mL) versetzt. Die Phasen getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL) und H₂O (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1 nach 2:1) wird **156** (317 mg, 95%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.37 (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT}$ = +26.7 (*c* = 1.0 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 7.30 – 7.16 (m, 5H, Ar-H), 5.77 – 5.74 (m, 1H, 9-H), 4.72 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.68 – 4.64 (m, 2H, 1'-H_b, -OCH₂OCH₃), 4.62 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.59 – 4.48 (m, 4H, -OCH₂OCH₃,

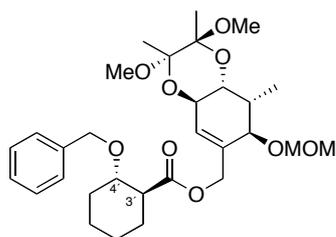
-OCH₂-Ar), 4.38 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.03 – 3.98 (m, 2H, 11-H, 4'-H), 3.90 (dd, $J = 7.8, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.76 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 14-H), 3.34 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.33 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.32 (d, $J = 0.6$ Hz, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.46 (dt, $J = 11.5, 3.5$ Hz, 1H, 3'-H), 2.36 (ddq, $J = 3.1, 3.9, 7.2$, 1H, 13-H), 2.07 – 1.98 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.95 – 1.82 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.78 – 1.67 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.63 – 1.51 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.42 – 1.28 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.27 – 1.16 (m, 1H, Cyclohexyl), 0.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 173.31$ (q, C=O), 139.17, 133.80 (q, 2C, Ar-C, 8-C), 128.34 (t, 2C, Ar-C), 128.26 (t, 9-C), 127.39 (t, Ar-C), 127.32 (t, 2C, Ar-C), 97.13 (s, -CH₂-OMe), 96.82 (s, -CH₂-OMe), 96.54 (s, -CH₂-OMe), 77.55 (t, 14-C), 77.15 (t, 12-C), 74.98, 74.19 (t, 2C, 11-C, 4'-C), 70.55 (s, 1'-C), 64.68 (s, -OCH₂-Ar), 56.01 (p, -OCH₃), 55.57 (p, -OCH₃), 55.55 (p, -OCH₃), 47.22 (t, 3'-C), 36.47 (t, 13-C), 28.53 (s, Cyclohexyl), 24.67 (s, Cyclohexyl), 23.12 (s, Cyclohexyl), 20.29 (s, Cyclohexyl), 11.34 (p, 2'-C) ppm; HRMS-ESI (C₂₈H₄₂O₉): berechnet 540.31671 [M+NH₄]⁺, gefunden 540.31615.

Eliminierungsprodukt 158



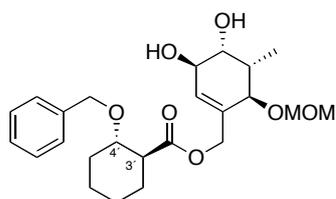
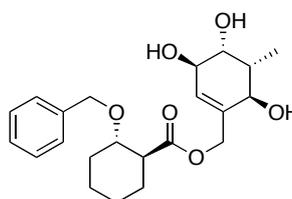
158

$R_f = 0.46$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = +10.7$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.99 - 6.95$ (m, 1H, 4'-H), 5.82 – 5.80 (m, 1H, 9-H), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.75 – 4.62 (m, 6H, -OCH₂OCH₃, 1'-H_a), 4.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, 11-H), 3.95 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 14-H), 3.38 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.37 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.36 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.41 (qdd, $J = 7.3, 4.0, 3.0$ Hz, 1H, 13-H), 2.26 – 2.20 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.19 – 2.12 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.68 – 1.52 (m, 4H, Cyclohexyl), 0.94 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 167.24$ (q, C=O), 140.31 (t, 4'-C), 134.01, 130.37 (2 x q, 3'-C, 8-C), 128.21 (t, 9-C), 97.12 (s, -OCH₂OCH₃), 96.95 (s, -OCH₂OCH₃), 96.62 (s, -OCH₂OCH₃), 77.40 (t, 14-C), 77.23 (t, 12-C), 74.38 (t, 11-C), 64.72 (s, 1'-C), 56.07 (p, -OCH₂OCH₃), 55.62 (p, -OCH₂OCH₃), 55.60 (p, -OCH₂OCH₃), 36.52 (t, 13-C), 26.02 (s, Cyclohexyl), 24.34 (s, Cyclohexyl), 22.26 (s, Cyclohexyl), 21.63 (s, Cyclohexyl), 11.40 (p, 2'-C) ppm; HRMS-ESI (C₂₁H₃₄O₈): berechnet 415.23264 [M+H]⁺, gefunden 415.23242.

Ester 161**161**

Eine Lösung von Alkohol **89** (200 mg, 602 μmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird mit Carbonsäure **160**^[95] (240 mg, 1.02 mmol), DCC (186 mg, 903 μmol) und DMAP (29 mg, 0.24 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 5:1) wird Ester **161** (318 mg, 96%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.21$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{RT} = +82.5$ ($c = 2.0$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.30 - 7.14$ (m, 5H, Ar-H), 5.74 (s, 1H, 9-H), 4.68 – 4.42 (m, 6H, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.18 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 11-H), 3.93 (dd, $J = 9.3, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.77 (s, 1H, 14-H), 3.60 (td, $J = 9.8, 4.4$ Hz, 1H, 4'-H), 3.32 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.18 (s, 6H, $-\text{OCH}_3$), 2.48 – 2.38 (m, 1H, 3'-H), 2.26 – 2.17 (m, 1H, 13-H), 2.13 – 2.05 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.00 – 1.96 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.94 – 1.86 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.78 – 1.70 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.70 – 1.60 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.52 – 1.40 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.26 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.25 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.24 – 1.17 (m, 2H, Cyclohexyl), 0.89 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.58$ (q, C=O), 138.83, 133.40, 128.19 (2C), 128.05, 127.47 (2C), 127.35 (Ar-C, 8-C, 9-C), 100.37 (q, BDA), 100.18 (q, BDA), 96.64 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 78.47 (t, 4'-C), 77.58 (t, 14-C), 70.85 (s, $-\text{OCH}_2\text{R}$), 67.42 (t, 12-C), 64.66 ($-\text{OCH}_2\text{R}$, 11-C), 55.78 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 50.35 (t, 3'-C), 47.73 (p, $-\text{CH}_3$), 47.56 (p, $-\text{CH}_3$), 35.53 (t, 13-C), 30.62 (s, Cyclohexyl), 28.82 (s, Cyclohexyl), 24.7 (s, Cyclohexyl), 24.02 (s, Cyclohexyl), 17.85 (p, 2C, $-\text{CH}_3$), 10.67 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{30}\text{H}_{44}\text{O}_9$): berechnet 566.33236 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 566.33229.

Diol 300 und Triol 301**300****301**

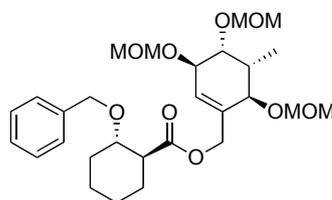
Eine Lösung von **161** (220 mg, 401 μmol) in CH_2Cl_2 (1.2 mL), TFA (1.2 mL) und H_2O (0.2 mL) wird 10 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von H_2O (5 mL) und CH_2Cl_2 (5 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (10 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:1 nach EtOAc) liefert Diol **300** (109 mg, 63%) und Triol **301** (23 mg, 14%).

Diol 300: $R_f = 0.50$ (EtOAc); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.37 - 7.22$ (m, 5H, Ar-H), 5.77 (s, 1H, 9-H), 4.74 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.69 – 4.57 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H_a), 4.50 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.00 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 11-H), 3.89 (dd, $J = 8.1, 4.1$ Hz, 1H, 12-H), 3.86 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H, 14-H), 3.67 (td, $J = 9.8, 4.2$ Hz, 1H, 4'-H), 3.39 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.66 (bs, 2H, $-\text{OH}$), 2.54 – 2.47 (m, 1H, 3'-H), 2.34 – 2.27 (m, 1H, 13-H), 2.21 – 2.14 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.01 – 1.94 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.85 – 1.78 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.75 – 1.68 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.56 – 1.45 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.37 – 1.22 (m, 3H, Cyclohexyl), 0.90 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 174.85$ (q, C=O), 139.00, 133.17, 129.77, 128.44 (2C), 127.72 (2C), 127.63 (Ar-C, 8-C, 9-C), 96.46 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 78.82 (t, 4'-C), 76.83 (t, 14-C), 72.20 (t, 12-C), 71.08 (s, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 70.04 (t, 11-C), 64.67 (s, 1'-C), 56.17 (p, $-\text{OCH}_3$), 50.56 (t, 3'-C), 37.66 (t, 13-C), 30.79 (s, Cyclohexyl), 29.07 (s, Cyclohexyl), 24.91 (s, Cyclohexyl), 24.22 (s, Cyclohexyl), 10.39 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_7$): berechnet 452.26428 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 452.26428.

Triol 301: $R_f = 0.23$ (EtOAc); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +30.7$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 7.36 - 7.25$ (m, 5H, Ar-H), 5.70 (s, 1H, 9-H), 4.70 – 4.58 (m, 3H, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.49 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 3.99 (bd, $J = 7.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.92 (dd, $J = 7.7, 3.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.80 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H, 14-H), 3.70 – 3.62 (m, 1H, 4'-H), 3.54 (bs, 3H, $-\text{OH}$), 2.54 – 2.45 (m, 1H, 3'-H), 2.20 – 2.14 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.12 – 2.06 (m, 1H, 13-H), 1.99 – 1.94 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.84 – 1.78 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.74 – 1.68 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.55 – 1.46 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.34 – 1.21 (m, 3H, Cyclohexyl), 0.87 (d, $J = 7.3$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.24$ (q, C=O), 138.81, 134.92 (2 x q, Ar-C, 8-C), 129.18 (t, 9-C), 128.51 (t, 2C, Ar-C), 127.88 (t, 2C, Ar-C), 127.77 (t, Ar-C), 79.01 (t, 4'-C), 71.74 (t, 12-C), 71.29 (t, 14-C), 71.05 (s, $-\text{OCH}_2\text{Ar}$), 69.76 (t, 11-C), 65.51 (s, 1'-C), 50.62 (t, 3'-C), 40.77 (t, 13-H), 30.79 (s, Cyclohexyl), 29.03 (s, Cyclohexyl),

24.88 (s, Cyclohexyl), 24.24 (s, Cyclohexyl), 10.74 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₂H₃₀O₆): berechnet 413.19346 [M+Na]⁺, gefunden 413.19339.

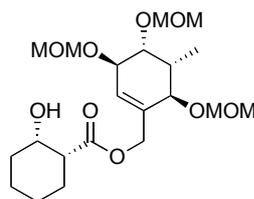
MOM-Ether **163**



163

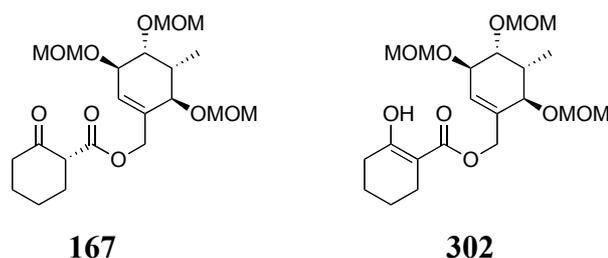
Zu einer Lösung von Diol **300** (80 mg, 0.18 mmol) in CH₂Cl₂ (7 mL) werden DIPEA (164 µL, 921 µmol) und MOMCl (70 µL, 0.92 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 18 h unter Rückfluss gerührt und dann mit H₂O (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) liefert MOM-Ether **163** (89 mg, 93%) als farbloses Öl.

R_f = 0.23 (Petrolether:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{25}$ = + 26.8 (*c* = 1.00 in CH₂Cl₂); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) δ = 7.35 – 7.23 (m, 5H, Ar-H), 5.85 – 5.83 (m, 1H, 9-H), 4.84 – 4.48 (m, 10H, -OCH₂Ar, -OCH₂OCH₃, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.09 (bd, *J* = 7.7 Hz, 1H, 11-H), 3.97 (dd, *J* = 7.7, 4.0 Hz, 1H, 12-H), 3.85 (d, *J* = 2.9 Hz, 1H, 14-H), 3.66 (td, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 1H, 4'-H), 3.42 (s, 3H, -OCH₃), 3.41 (s, 3H, -OCH₃), 3.40 (s, 3H, -OCH₃), 2.50 (ddd, *J* = 16.3, 9.9, 4.1 Hz, 1H, 3'-H), 2.46 – 2.40 (m, 1H, 13-H), 2.21 – 2.12 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.00 – 1.94 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.84 – 1.78 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.74 – 1.68 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.57 – 1.47 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.38 – 1.20 (m, 3H, Cyclohexyl), 0.95 (d, *J* = 7.3 Hz, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) δ = 174.77 (q, C=O), 139.02, 133.79, 128.66, 128.41 (2C), 127.72 (2C), 127.58 (Ar-C, 8-C, 9-C), 97.15 (s, -OCH₂OCH₃), 96.84 (s, -OCH₂OCH₃), 96.59 (s, -OCH₂OCH₃), 78.73 (t, 4'-C), 77.40 (t, 14-C), 77.20 (t, 12-C), 74.14 (t, 11-C), 71.19 (s, -OCH₂R), 64.85 (s, -OCH₂R), 56.06 (p, -OCH₃), 55.61 (p, 2C, -OCH₃), 50.50 (t, 3'-C), 36.49 (t, 13-H), 30.83 (s, Cyclohexyl), 29.05 (s, Cyclohexyl), 24.92 (s, Cyclohexyl), 24.22 (s, Cyclohexyl), 11.37 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₂O₉): berechnet 540.31671 [M+NH₄]⁺, gefunden 540.31669.

β -Hydroxyester 165**165**

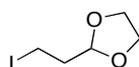
Zu einer Lösung von **156** (215 mg, 411 μ mol) in CH_2Cl_2 (9.5 mL) und H_2O (0.5 mL) wird bei Raumtemperatur DDQ (373 mg, 1.65 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 3.5 h unter Rückfluss gerührt und dann wird gesättigte wässrige NaHCO_3 -Lösung (10 mL) hinzugegeben. Die Lösung wird filtriert und der Filterkuchen wird mit CH_2Cl_2 (2 x 20 mL) gewaschen. Das Filtrat wird mit H_2O (20 mL) und gesättigter wässriger NaCl -Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) wird β -Hydroxyester **165** (160 mg, 90%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.32$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); $[\alpha]_D^{RT} = +4.6$ ($c = 1.0$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.83 - 5.80$ (m, 1H, 9-H), 4.78 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.75 - 4.67 (m, 5H, 4 x $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'-H_a), 4.63 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.52 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.19 - 4.14 (m, 1H, 4'-H), 4.07 (bd, $J = 7.6$ Hz, 1H, 11-H), 3.92 (dd, $J = 7.6, 3.8$ Hz, 1H, 12-H), 3.83 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 14-H), 3.38 (s, 6H, 2 x $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 3.10 (bs, 1H, OH), 2.51 - 2.44 (m, 1H, 3'-H), 2.38 (ddq, $J = 3.2, 3.8, 7.2$ Hz, 1H, 13-H), 1.93 - 1.80 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.75 - 1.59 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.51 - 1.37 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.34 - 1.18 (m, 2H, Cyclohexyl), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.12$ (q, C=O), 133.67 (q, 8-C), 129.13 (t, 9-C), 97.19 (s, $-\text{CH}_2\text{-OMe}$), 96.96 (s, $-\text{CH}_2\text{-OMe}$), 96.65 (s, $-\text{CH}_2\text{-OMe}$), 77.37 (2 x t, 14-C, 12-C), 74.14 (t, 11-C), 66.99 (t, 4'-C), 65.10 (s, 1'-C), 56.26 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.68 (p, 2C, $-\text{OCH}_3$), 47.26 (t, 3'-C), 36.49 (t, 13-C), 32.23 (s, Cyclohexyl), 25.02 (s, Cyclohexyl), 23.81 (s, Cyclohexyl), 20.20 (s, Cyclohexyl), 11.60 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{O}_9$): berechnet 450.26976 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 450.26953.

β -Ketoester 167 und Enolether 302

Eine Lösung von Alkohol **165** (58 mg, 0.13 mmol) in CH_2Cl_2 (3 mL) wird mit DESS-MARTIN-Periodinan (85 mg, 0.20 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) liefert ein untrennbares Gemisch (ca. 10:1) aus β -Ketoester **167** und seinem Enolether **302** (40 mg, 69% Gesamtausbeute) als farbloses Öl.

β -Ketoester 167: $R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 1:1) $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.84 - 5.80$ (m, 1H, 9-H), 4.80 – 4.58 (m, 8H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$, 1'- H_a , 1'- H_b), 4.09 – 4.05 (m, 1H, 11-H), 3.94 (dd, $J = 7.8, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.82 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H, 14-H), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.37 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.48 – 2.37 (m, 2H, 13-H, 3'-H), 2.28 – 2.17 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.71 – 1.54 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.31 – 1.17 (m, 2H, Cyclohexyl), 0.94 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 205.87$ (q, $\text{C}=\text{O}$), 172.83 (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 133.73 (q, 8-C), 128.30 (t, 9-C), 97.11 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 97.00 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 96.61 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 77.34 (t, 14-C), 77.19 (t, 12-C), 74.40 (t, 11-C), 64.53 (s, 1'-C), 56.09 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.62 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.61 (p, $-\text{OCH}_3$), 41.78 (t, 3'-C), 36.47 (t, 13-C), 29.33 (s, Cyclohexyl), 22.58 (s, Cyclohexyl), 22.54 (s, Cyclohexyl), 22.07 (s, Cyclohexyl), 11.40 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{34}\text{O}_9$): berechnet 448.25411 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 448.25375.

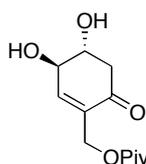
2-(2-Iodoethyl)-1,3-dioxolan **170**^[103]**170**

Zu einer Lösung von Acrolein (6.6 mL, 99 mmol) in CH_2Cl_2 (100 mL) wird 57%ige wässrige Iodwasserstoffsäure (14.5 mL, 110 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit Ethylenglykol (11.1 mL, 200 mmol) versetzt und 8 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von NaHCO_3 und H_2O (100 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (3 x 100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt.

Nach säulenchromatographischer Reinigung (über Aluminiumoxid, pH = 7; CH₂Cl₂ nach 15:1 Petrolether/EtOAc) wird 2-(2-Iodoethyl)-1,3-dioxolan **170** (9.08 g, 40%) als gelbliches Öl erhalten.

Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[103]: **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 4.91 (t, *J* = 4.5 Hz, 1H), 3.97 – 3.82 (m, 4H), 3.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.19 (td, *J* = 7.4, 4.5 Hz, 2H).

Diol **303**

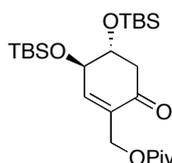


303

Eine Lösung von Enon **81** (484 mg, 1.36 mmol) in H₂O (3.5 mL) und TFA (11.5 mL) wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:2 nach 1:4) wird **303** (301 mg, 91%) als farbloses Öl erhalten.

R_f = 0.38 (EtOAc); **[α]_D^{RT}** = – 76.7 (*c* = 1.08 in MeOH); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 6.75 – 6.73 (m, 1H, 9-H), 4.78 – 4.67 (m, 2H, 1'-H), 4.45 – 4.38 (m, 1H, 11-H), 3.96 (ddd, *J* = 12.6, 8.3, 4.8 Hz, 1H, 12-H), 2.89 (bs, 2H, 2 x OH), 2.86 (dd, *J* = 16.3, 4.8 Hz, 1H, 13-H), 2.46 (dd, *J* = 16.3, 12.6 Hz, 1H, 13-H), 1.20 (s, 9H, -OC(O)C(CH₃)₃) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 195.56 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 178.39 (q, 14-C), 145.93 (t, 9-C), 135.41 (q, 8-C), 73.20 (t, 12-C), 72.85 (t, 11-C), 60.50 (s, 1'-C), 44.77 (s, 13-C), 39.11 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 27.40 (p, 3C, -OC(O)C(CH₃)₃) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₂H₁₈O₅): berechnet 243.12270 [M+H]⁺, gefunden 243.12287.

Silylether **175**



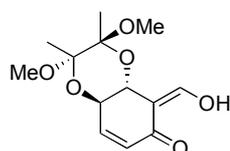
175

Zu einer Lösung von Diol **303** (100 mg, 413 μmol) in CH₂Cl₂ (3 mL) werden bei 0 °C 2,6-Lutidin (288 μL, 2.48 mmol) und eine Lösung von TBSOTf (0.16 mL, 0.91 mmol) in CH₂Cl₂ (1 mL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 1.5 h bei 0 °C gerührt und dann mit Et₂O (5 mL)

und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 5 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 25:1) wird **175** (75 mg, 39%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.37$ (Petrolether:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_D^{RT} = -74.0$ ($c = 1.00$ in CH₂Cl₂); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.62 - 6.58$ (m, 1H, 9-H), 4.78 – 4.66 (m, 2H, 1'-H), 4.30 – 4.24 (m, 1H, 11-H), 3.97 (ddd, $J = 9.8, 6.4, 4.0$ Hz, 1H, 12-H), 2.76 (dd, $J = 16.2, 4.0$ Hz, 1H, 13-H_a), 2.41 (dd, $J = 16.2, 9.8$ Hz, 1H, 13-H_b), 1.19 (s, 9H, -OC(O)C(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.85 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.12 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 6H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 196.18$ (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 177.94 (q, 14-C), 145.75 (t, 9-C), 134.69 (q, 8-C), 73.30 (t, 12-C), 72.40 (t, 11-C), 60.49 (s, 1'-C), 45.26 (s, 13-C), 39.04 (q, -OC(O)C(CH₃)₃), 27.42 (p, 3C, -OC(O)C(CH₃)₃), 26.07 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 26.03 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 18.32 (q, -Si(CH₃)₃), 18.19 (q, -Si(CH₃)₃), -4.09 (p, -Si(CH₃)₂), -4.15 (p, -Si(CH₃)₂), -4.55 (p, -Si(CH₃)₂), -4.58 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₄H₄₆O₅Si₂): berechnet 471.29565 [M+H]⁺, gefunden 471.29569.

Enol 177



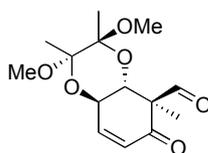
177

Eine Lösung von Enon **76** (50 mg, 0.21 mmol) in Et₂O (2 mL) wird bei -78 °C mit einer Lösung von LiHMDS in THF (1 M, 315 μ L, 315 μ mol) versetzt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C erwärmt, 1 h gerührt, dann wieder auf -78 °C gekühlt und mit 2,2,2-Trifluorethylformat (201 μ L, 2.06 mmol) versetzt. Die trübe, gelbliche Reaktionslösung wird 2 h bei -78 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und 18 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Et₂O (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1 nach 1:1) liefert Edukt **76** und Alkohol **177** (25 mg, 44%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 1:1); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 7.08$ (bs, 1H, 17-H), 6.49 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, 8-H), 5.91 (dd, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1H, 9-H), 4.62 (dd, $J = 10.7, 1.7$ Hz, 1H, 12-H), 4.38 (ddd, $J = 10.7, 2.6, 1.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.25 (s, 3H, -OCH₃), 3.22 (s,

3H, -OCH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.34 (s, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 188.00 (q, 14-C), 144.93 (t, 17-C), 142.21 (t, 8-C), 131.21 (t, 9-C), 101.72 (q, 13-C), 100.62 (q, BDA), 99.79 (q, BDA), 70.07 (t, 11-C), 68.75 (t, 12-C), 48.27 (p, -OCH₃), 48.15 (p, -OCH₃), 18.09 (p, -CH₃), 18.00 (p, -CH₃) ppm.

Aldehyd 178



178

Eine Lösung von **177** (6 mg, 22 μmol) in THF (1 mL) und DMPU (0.5 mL) wird bei -78 °C mit einer Lösung von LiHMDS in THF (1 M, 0.22 mL, 0.22 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei -78 °C gerührt, dann mit MeI (28 μL, 0.44 mmol) versetzt, auf 0 °C erwärmt, 3 h bei 0 °C gerührt und anschließend mit gesättigter wässriger NH₄Cl-Lösung (5 mL) und EtOAc (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) liefert Aldehyd **178** (6 mg, 95%) als einziges Diastereomer.

$R_f = 0.50$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} = +36.8$ ($c = 0.50$ in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) δ = 9.57 (s, 1H, -C(O)H), 6.89 (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.97 (dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 1H, 8-H), 4.62 (ddd, $J = 9.2, 2.7, 1.7$ Hz, 1H, 11-H), 4.52 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.29 (s, 3H, -OCH₃), 3.22 (s, 3H, -OCH₃), 1.40 (s, 3H, 2'-H), 1.34 (s, 3H, -CH₃), 1.24 (s, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) δ = 198.65 (q, C=O), 197.34 (q, C=O), 148.83 (t, 9-C), 128.64 (t, 8-C), 101.12 (q, BDA), 100.28 (q, BDA), 69.12 (t, 12-C), 65.29 (t, 11-C), 61.21 (q, 13-C), 48.53 (p, -OCH₃), 48.45 (p, -OCH₃), 17.95 (p, -CH₃), 17.69 (p, -CH₃), 11.65 (p, 2'-C) ppm; HRMS-ESI (C₁₄H₂₀O₆): berechnet 307.11521 [M+Na]⁺, gefunden 307.11474.

1D-nOe-Kontakte:

i. Einstrahlpunkt **9.57 ppm (-C(O)H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H

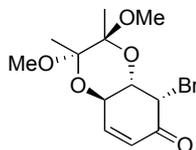
ii. Einstrahlpunkt **4.62 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

separate Einstrahlung nicht möglich

iii. Einstrahlungspunkt **4.52 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

separate Einstrahlung nicht möglich

α -Bromenon **181**^[66]

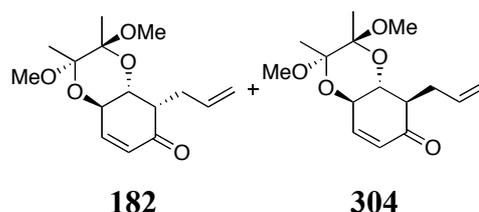


181

Zu einer Lösung von LiHMDS (1 M Lösung in THF, 31.54 mL, 31.54 mmol) in THF (40 mL) wird bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ langsam eine Lösung des Enons **76** (5.57 g, 22.9 mmol) in THF (100 mL) getropft. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, mit TMSCl (16.62 mL, 131.4 mmol) versetzt und dann 30 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ sowie 30 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Nachdem die Lösung dann auf Raumtemperatur gebracht wurde, wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um den Silylenolether als Rohprodukt zu erhalten, welcher in der nächsten Stufe ohne weitere Reinigung eingesetzt wird.

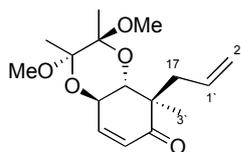
Zu einer Lösung des Silylenolethers in THF (80 mL) wird bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ NBS (9.36 g, 52.6 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 90 min bei $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt und dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (50 mL) und EtOAc (100 mL) versetzt. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) liefert als einziges Diastereomer α -Bromenon **181** (5.02 g, 68%) als viskoses Öl, das nach längerem Stehen zu einem weißen Feststoff kristallisiert.

$R_f = 0.42$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_D^{25} = -4.2$ ($c = 1.00$ in CHCl_3) (Lit.,^[66] -3.6 , $c = 1.08$ in CHCl_3); die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[66]: **$^1\text{H NMR}$** (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.86$ (dd, $J = 10.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.04 (ddd, $J = 10.4, 2.0, 1.1$ Hz, 1H), $4.73 - 4.68$ (m, 1H), 4.38 (dd, $J = 3.6, 1.1$ Hz, 1H), 3.85 (dd, $J = 8.2, 3.6$ Hz, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.24 (s, 3H), 1.36 (s, 3H), 1.34 (s, 3H) ppm; **$^{13}\text{C NMR}$** (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 190.52, 148.60, 127.60, 101.12, 100.67, 69.66, 66.66, 49.80, 48.53, 17.91, 17.67$ ppm (ein Signal fehlt^[66]); **HRMS-ESI** ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5^{79}\text{Br}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.03321, gefunden: 321.03283, ($\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_5^{81}\text{Br}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 323.03117, gefunden: 323.03080; **Smp**: $115.9\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Lit.,^[66] $108-111\text{ }^{\circ}\text{C}$).

α -Allylenone 182 und 304^[66]

Eine Lösung von α -Bromenon **181** (500 mg, 1.56 mmol) in Toluol (8.5 mL) in einem SCHLENK-Kolben wird entgast und mit Allyltributylzinn (867 μ L, 3.89 mmol) und AIBN (51 mg, 0.13 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird entgast und dann im verschlossenen Kolben 18 h auf 80 °C erhitzt. Die Reaktionslösung wird auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 10% wässriger KF-Lösung (6 mL) versetzt und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird filtriert und der Filterkuchen mit Diethylether gewaschen. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit Diethylether (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 5:1) wird ein 9:1 Diastereomeren-Gemisch (Verhältnis aus dem $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum in CDCl_3 bestimmt) der α -Allylenone **182** und **304** (355 mg, 81% Gesamtausbeute) als weißer Feststoff erhalten.

20 (Hauptdiastereomer): $R_f = 0.55$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); Die NMR-Daten stimmen mit den in der Literatur beschriebenen überein^[66]: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.76$ (dd, $J = 10.2, 1.8$ Hz, 1H), 5.91 (dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 1H), 5.86 – 5.73 (m, 1H), 5.06 – 4.97 (m, 2H), 4.66 – 4.61 (m, 1H), 4.08 (dd, $J = 9.3, 5.3$ Hz, 1H), 3.27 (s, 3H), 3.21 (s, 3H), 2.78 – 2.61 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 1H), 1.32 (s, 3H), 1.29 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 199.33, 147.51, 135.29, 129.36, 117.12, 101.00, 100.14, 70.23, 65.32, 50.58, 48.30, 48.20, 29.50, 17.94, 17.82$; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{O}_5$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 283.15400, gefunden: 283.15411.

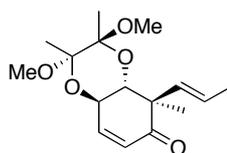
Enon 180**180**

Zu der 9:1 Mischung der α -Allylenone **182** und **304** (1.93 g, 6.83 mmol) in THF (80 mL) wird bei -78 °C langsam eine Lösung von KHMDS in Toluol (0.5 M, 41.0 mL, 20.5 mmol)

getropft. Die Reaktionslösung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann mit MeI (4.25 mL, 68.32 mmol) versetzt, 5 min bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Gesättigte wässrige NH_4Cl -Lösung (100 mL) wird hinzugegeben und die beiden Phasen werden getrennt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 100 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (200 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) wird **180** (1.50 g, 74%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.60$ (Petrolether:EtOAc = 6:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +38.8$ ($c = 1.1$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.73$ (dd, $J = 10.2, 1.7$ Hz, 1H, 9-H), 5.91 (dd, $J = 10.2, 2.7$ Hz, 1H, 8-H), 5.65 (dddd, $J = 17.1, 10.2, 8.3, 5.8$ Hz, 1H, 1'-H), 5.08 – 4.95 (m, 2H, 2'-H), 4.57 (ddd, $J = 9.3, 2.7, 1.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.99 (d, $J = 9.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.26 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.22 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 2.54 (ddt, $J = 14.3, 5.8, 1.7$ Hz, 1H, 17- H_a), 2.37 (dd, $J = 14.3, 8.3$ Hz, 1H, 17- H_a), 1.31 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.28 (s, 3H, $-\text{CH}_3$), 1.07 (s, 3H, 3'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 201.82$ (q, C=O), 147.04 (t, 9-C), 134.28 (t, 1'-C), 129.23 (t, 8-C), 118.46 (s, 2'-C), 100.70 (q, BDA), 99.97 (q, BDA), 70.83 (t, 12-C), 65.92 (t, 11-C), 49.76 (q, 13-C), 48.89 (p, $-\text{OCH}_3$), 48.26 (p, $-\text{OCH}_3$), 38.39 (s, 17-C), 18.00, 17.92, 17.74 (p, 3C, 2 x $-\text{CH}_3$, 3'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{O}_5$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 297.1696, gefunden: 297.16983; **Smp**: $92.3\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Enon **183**



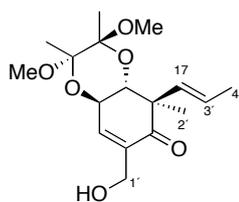
183

In einem Dreihals-Kolben mit Rückflusskühler wird $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (648 mg, 2.50 mmol) vorgelegt und eine Lösung des Enons **180** (4.93 g, 16.7 mmol) in Toluol (20 mL) wird langsam hinzugegeben. Die Reaktionslösung wird entgast, 23 h auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ erhitzt, mit $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ (324 mg, 1.25 mmol) versetzt und dann weitere 24 h bei $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt und nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 10:1) werden Enon **183** (3.45 g, 70%) als gelbliches Öl und Edukt **180** (675 mg, 14%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.44$ (Petrolether:EtOAc = 5:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = +89.7$ ($c = 1.00$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.64$ (dd, $J = 10.2, 1.4$ Hz, 1H, 9-H), 5.84 (dd, $J = 10.2, 2.6$ Hz, 1H, 8-H), 5.55 (dq, $J = 15.4, 6.5$ Hz, 1H, 1'-H), 5.30 (dq, $J = 15.4, 1.4$ Hz, 1H, 17-H), 4.45 – 4.40

(m, 1H, 11-H), 3.74 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 12-H), 3.16 (s, 3H, -OCH₃), 3.04 (s, 3H, -OCH₃), 1.61 (dd, $J = 6.5, 1.4$ Hz, 3H, 2'-H), 1.20 (s, 3H, -CH₃), 1.15 (s, 3H, -CH₃), 1.10 (s, 3H, -CH₃) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.10$ (q, C=O), 146.45 (t, 9-C), 131.52 (t, 17-C), 128.75 (t, 8-C), 127.49 (t, 1'-C), 100.42 (q, -OC(OCH₃)(CH₃)), 99.86 (q, -OC(OCH₃)(CH₃)), 73.16 (t, 12-C), 65.68 (t, 11-C), 51.46 (q, 13-C), 47.96 (p, -OCH₃), 47.77 (p, -OCH₃), 18.24, 17.62, 17.58, 15.06 (p, 4C, 2 x -CH₃, 3'-C, 2'-C) ppm; HRMS-ESI (C₁₆H₂₄O₅): berechnet für [M+H]⁺: 297.16965, gefunden: 297.16981.

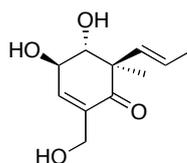
Alkohol 306



306

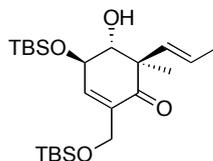
Zu einer Lösung von Enon **183** (3.11 g, 10.5 mmol) in THF (30 mL) und 1 M NaHCO₃-Lösung (15 mL) werden Paraformaldehyd (1.262 g, 42.03 mmol) und Imidazol (1.574 g, 23.12 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit H₂O (30 mL) versetzt. Die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) wird Alkohol **306** (2.524 g, 74%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.26$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = + 83.5$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.74 - 6.72$ (m, 1H, 9-H), 5.64 (dq, $J = 15.6, 6.5$ Hz, 1H, 3'-H), 5.36 (dq, $J = 15.6, 1.6$ Hz, 1H, 17-H), 4.55 - 4.50 (m, 1H, 11-H), 4.24 (ddd, $J = 14.1, 2.2, 1.4$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.14 (ddd, $J = 14.1, 1.9, 1.4$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.81 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H, 12-H), 3.24 (s, 3H, -OCH₃), 3.11 (s, 3H, OCH₃), 2.51 (bs, 1H, OH), 1.69 (dd, $J = 6.5, 1.6$ Hz, 3H, 4'-H), 1.27 (s, 3H, -CH₃), 1.22 (s, 3H, -CH₃), 1.18 ppm (s, 3H, -CH₃); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 201.82$ (q, C=O), 142.37, 137.83, 131.50, 127.96 (8-C, 9-C, 17-C, 3'-C), 100.64 (q, -OC(OCH₃)(CH₃)), 100.08 (q, -OC(OCH₃)(CH₃)), 73.23, 65.60, 61.15 (11-C, 12-C, 1'-C), 51.75 (q, 13-C), 48.16 (p, -OCH₃), 47.98 (p, -OCH₃), 18.43, 17.80, 17.75 (p, 3C, 2 x -CH₃, 4'-C), 15.25 (p, 2'-C) ppm; HRMS-ESI (C₁₇H₂₆O₆): berechnet für [M+H]⁺: 327.18022, gefunden: 327.18042.

Triol 184**184**

Eine Lösung von Alkohol **306** (900 mg, 2.76 mmol) in H₂O (8 mL) und TFA (24 mL) wird 30 min bei Raumtemperatur gerührt und nach der Zugabe von Toluol (25 mL) im Vakuum eingengt. Durch azeotropes Schleppen mit Toluol (2 x 25 mL) wird restliches Wasser sowie TFA entfernt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (EtOAc) wird Triol **184** (490 mg, 84%) als farbloses viskoses Öl erhalten.

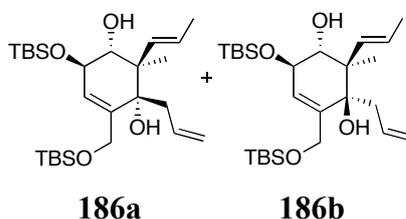
$R_f = 0.37$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{25} = -57.4$ ($c = 1.25$ in CH₂Cl₂); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 6.82 - 6.80$ (m, 1H, 9-H), 5.60 (dq, $J = 15.6, 6.3$ Hz, 1H, 3'-H), 5.520 – 5.44 (m, 1H, 17-H), 4.79 (bs, 3H, -OH), 4.39 – 4.33 (m, 1H, 11-H), 4.19 – 4.16 (m, 2H, 1'-H), 3.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, 12-H), 1.74 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 3H, 4'-H), 1.16 (s, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CD₃OD) $\delta = 203.47$ (q, C=O), 145.22 (t, 9-C), 138.03 (q, 8-C), 133.80 (t, 3'-C), 128.10 (t, 17-C), 78.52 (t, 12-C), 70.68 (t, 11-C), 59.96 (s, 1'-C), 55.47 (q, 13-C), 18.71 (p, 4'-C), 15.94 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₁H₁₆O₄): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 213.11214, gefunden: 213.11210.

 β -Hydroxyketon 185**185**

Eine Lösung von Triol **184** (500 mg, 2.36 mmol) in DMF (20 mL) wird mit Imidazol (791 mg, 9.19 mmol) und TBSCl (1.24 g, 8.25 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion wird dann durch Zugabe von EtOAc (20 mL) und 1 M HCl (40 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 40 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (50 mL) und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 25:1 nach 10:1) liefert β -Hydroxyketon **185** (976 mg, 94%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.56$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{RT} = -46.4$ ($c = 1.11$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.71 - 6.68$ (m, 1H, 9-H), 5.65 (dq, $J = 15.6, 6.4$ Hz, 1H 3'-H), 5.49 (dd, $J = 15.6, 1.4$, 1H, 17-H), 4.43 – 4.38 (m, 1H, 11-H), 4.33 – 4.25 (m, 2H, 1'-H), 3.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 2.01 (bs, 1H, -OH), 1.75 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 3H, 4'-H), 1.17 (s, 3H, 2'-H), 0.91 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.15 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.14 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 6H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.97$ (q, C=O), 142.76 (t, 9-C), 136.63 (q, 8-C), 132.27 (t, 17-C), 128.14 (t, 3'-C), 77.43 (t, 12-C), 71.09 (t, 11-C), 59.93 (s, 1'-C), 54.21 (q, 13-C), 26.06 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.96 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.58 (p, 4'-C), 18.42 (q, SiC(CH₃)₃), 18.37 (q, SiC(CH₃)₃), 15.17 (p, 2'-C), -4.37 (p, -Si(CH₃)₂), -4.49 (p, -Si(CH₃)₂), -5.25 (p, 2C, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.28509, gefunden: 441.28475.

Diole **186a** und **186b**



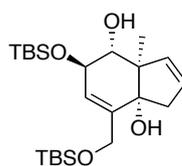
Eine Lösung von *n*-BuLi in Hexan (1.6 M, 1.13 mL, 1.81 mmol) wird zu einer Lösung von Tetraallylzinn (109 μmol , 453 μmol) in THF (5 mL) in einem SCHLENK-Kolben bei -78°C getropft. Die Lösung wird 15 min bei -78°C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und 30 min gerührt. Nachdem die gelbliche Lösung wieder auf -78°C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe einer vorgekühlten Lösung des Enons **185** (399 mg, 905 μmol) in THF (5 mL). Die Reaktionslösung wird 5 min bei -78°C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und 20 min gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 15 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (50 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 10:1) gibt die Diole **186b** (101 mg, 23%) und **186a** (215 mg, 49%) als farblose Öle.

186b: $R_f = 0.56$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{RT} = -28.2$ ($c = 1.25$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.86 - 5.72$ (m, 1H), 5.69 – 5.66 (m, 1H), 5.57 – 5.40 (m, 2H), 5.08 – 5.02 (m, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 13.5$ Hz, 1H), 4.14 – 4.08 (m, 1H), 4.01 (bs, 1H), 3.84 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 2.93 (bs, 1H), 2.46 (dd, $J = 14.7, 5.1$ Hz, 1H), 2.39 (dd, $J = 14.7, 9.0$ Hz,

1H), 1.70 (d, $J = 5.8$ Hz, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.87 (d, $J = 0.9$ Hz, 9H), 0.83 (d, $J = 0.8$ Hz, 9H), 0.08 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.05 (s, 3H), 0.02 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.66, 135.56, 135.05, 126.47, 124.41, 117.13, 78.89, 72.89, 64.20, 51.83, 43.97, 26.11, 18.83, 18.48, 18.44, 13.56, -3.63, -4.24, -5.10, -5.16$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2$): berechnet 483.33204 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 483.33158.

186a: $R_f = 0.25$ (Petrolether:EtOAc = 20:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -45.44$ ($c = 1.14$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.94 - 5.74$ (m, 1H), 5.69 – 5.48 (m, 3H), 5.06 – 5.02 (m, 1H), 5.01 – 4.98 (m, 1H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 4.12 – 4.07 (m, 1H), 4.07 – 4.02 (m, 1H), 3.79 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 3.12 (bs, 1H), 2.52 (dd, $J = 14.4, 5.9$ Hz, 1H), 2.42 (dd, $J = 14.4, 8.6$ Hz, 1H), 1.98 (bs, 1H), 1.75 – 1.73 (m, 3H), 1.06 (s, 3H), 0.88 (s, 9H), 0.88 (s, 9H), 0.09 (s, 6H), 0.06 (s, 3H), 0.06 (s, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 140.25, 135.23, 133.76, 127.43, 126.24, 117.26, 78.81, 76.57, 72.73, 65.10, 51.20, 43.81, 25.99, 25.98, 18.75, 18.30, 18.28, 13.56, -4.30, -4.33, -5.19, -5.30$ ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{26}\text{H}_{50}\text{O}_4\text{Si}_2$): berechnet 483.33204 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 483.33151.

Bicyclus 187



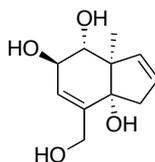
187

GRUBBS I Katalysator (29 mg, 35 μmol , 10 mol%) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit einer Lösung von Diol **186a** (170 mg, 0.352 μmol) in 0.6 mL CH_2Cl_2 versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur unter einem kontinuierlichen Argonstrom gerührt und dann im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1) wird Bicyclus **187** (134 mg, 86%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.25$ (Petrolether:EtOAc = 8:1); $[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -79.3$ ($c = 1.12$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.80$ (ddd, $J = 5.8, 2.6, 1.1$ Hz, 1H 16-H), 5.70 (ddd, $J = 5.8, 2.7, 1.9$ Hz, 1H, 17-H), 5.53 – 5.50 (m, 1H, 9-H), 4.44 – 4.37 (m, 1H, 1'-H_a), 4.21 – 4.12 (m, 2H, 1'-H_b, 11-H), 3.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, 12-H), 2.87 (bs, 1H, -OH), 2.67 (ddd, $J = 17.1, 2.6, 1.9$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.57 (ddd, $J = 17.1, 2.7, 1.1$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.15 (bs, 1H, -OH), 1.12 (s, 3H, 2'-H), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.08$ (q, 8-C), 138.33 (t, 16-C), 126.21 (t, 9-C), 125.03 (t, 17-C), 83.04 (q,

14-C), 79.26 (t, 12-C), 71.10 (t, 11-C), 64.64 (s, 1'-C), 56.74 (q, 13-C), 46.73 (s, 15-C), 26.11 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.06 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.44 (q, SiC(CH₃)₃), 18.36 (q, SiC(CH₃)₃), 11.58 (p, 2'-C), -4.07 (p, -Si(CH₃)₂), -4.37 (p, -Si(CH₃)₂), -5.20 (p, -Si(CH₃)₂), -5.28 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₃H₄₄O₄Si₂): berechnet für [M+H]⁺: 441.28495, gefunden: 441.28509.

Tetraol **307**

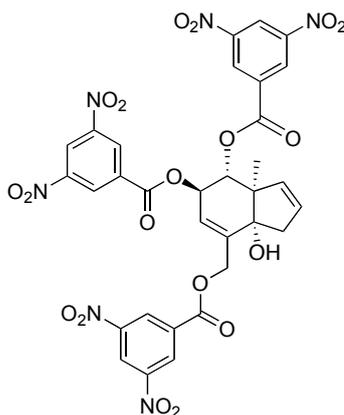


307

Eine Lösung des Diols **187** (100 mg, 227 μ mol) in THF (10 mL) wird mit einer Lösung von TBAF in THF (1 M, 681 μ L) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 2 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (CH₂Cl₂/MeOH 6:1) liefert Tetraol **307** (38.52 mg, 80%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.17$ (CH₂Cl₂:MeOH = 6:1); **¹H NMR** (400 MHz, CD₃OD) $\delta = 5.81$ (ddd, $J = 6.0, 2.8, 1.3$ Hz, 1H, 16-H), 5.74 (ddd, $J = 6.0, 2.9, 1.8$ Hz, 1H, 17-H), 5.68 – 5.66 (m, 1H, 9-H), 4.32 – 4.25 (m, 1H, 1'-H_a), 4.20 – 4.14 (m, 1H, 1'-H_b), 4.14 – 4.10 (m, 1H, 11-H), 3.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, 12-H), 2.71 – 2.66 (m, 1H, 15-H_a), 2.61 (ddd, $J = 17.1, 2.9, 1.3$ Hz, 1H, 15-H_b), 1.12 (s, 3H, 2'-H) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CD₃OD) $\delta = 142.14, 139.46, 127.09, 125.17$ (8-C, 9-C, 16-C, 17-C), 83.73, 80.46, 70.48, 62.63, 59.11 (11-C, 12-C, 14-C, 1'-C), 47.36 (q, 13-C), 11.67 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** (C₁₁H₁₆O₄): berechnet für [M+Na]⁺: 235.09408, gefunden: 235.09408.

Nitrobenzoat **188**

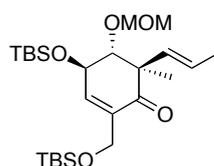


188

Zu einer Lösung von Tetraol **307** (48 mg, 0.23 mmol) in Pyridin (12 mL) wird 3,5-Dinitrobenzylchlorid (521 mg, 2.26 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 20 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (12 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) liefert **188** (147 mg, 82%) als gelbliches Öl.

$R_f = 0.36$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = -66.0$ ($c = 1.07$ in CH_2Cl_2); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, Aceton- D_6) $\delta = 9.18 - 9.07$ (m, 7H, Ar-H), 8.99 – 8.95 (m, 2H, Ar-H), 6.20 – 6.17 (m, 1H, 9-H), 6.08 – 6.02 (m, 1H, 11-H), 5.92 – 5.87 (m, 1H, 16-H), 5.80 – 5.76 (m, 1H, 17-H), 5.65 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H, 12-H), 5.35 – 5.29 (m, 1H, 1'-H_a), 5.25 – 5.20 (m, 1H, 1'-H_b), 3.18 (ddd, $J = 17.5, 2.8, 1.8$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.95 – 2.88 (m, 1H, 15-H_b), 2.78 (s, 1H, -OH), 1.55 (s, 3H, 2'-H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, Aceton- D_6) $\delta = 163.93, 163.91, 163.80$ (q, 3C, C=O), 150.33 (2C), 150.24 (4C), 141.68, 137.02, 134.86, 134.52, 134.46, 130.73 (2C), 130.52 (2C), 130.42, 130.33, 124.08, 124.04, 123.92, 123.29, 123.27 (Ar-C, 8-C, 9-C, 16-C, 17-C), 82.99 (q, 14-C), 79.93 (t, 12-C), 74.52 (t, 11-C), 66.82 (s, 1'-C), 58.66 (q, 13-C), 47.94 (s, 15-C), 13.72 (p, 2'-C) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{32}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_{19}$): berechnet für $[\text{M-H}]^-$: 793.08670, gefunden: 793.08731; **Smp**: 112.3 °C.

MOM-Ether 190



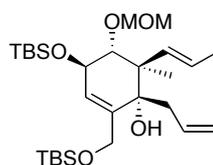
190

Eine Lösung von Alkohol **185** (209 mg, 474 μmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) wird mit DIPEA (846 μL , 4.74 mmol), MOMCl (360 μL , 4.74 mmol) und NaI (355 mg, 2.37 mmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 5 Tage bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (20 mL) werden die beiden Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) liefert MOM-Ether **190** (219 mg, 95 %) als farbloses Öl.

$R_f = 0.47$ (Petrolether:EtOAc = 10:1); $[\alpha]_D^{RT} = -21.7$ ($c = 1.00$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 6.66 - 6.63$ (m, 1H, 9-H), 5.53 – 5.49 (m, 2H, 17-H, 3'-H), 4.83 (d,

$J = 6.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.57 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.50 – 4.44 (m, 1H, 11-H), 4.31 – 4.24 (m, 2H, 1'-H_a, 1'-H_b), 3.64 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.29 (s, 3H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 1.69 (dd, $J = 3.3, 1.4$ Hz, 3H, 4'-H), 1.19 (s, 3H, 2'-H), 0.90 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (s, 9H, $-\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.13 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.11 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.03 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 200.56$ (q, C=O), 141.54 (t, 9-C), 136.84 (q, 8-C), 133.11 (t, 17-C), 126.44 (t, 3'-C), 98.30 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 84.31 (t, 12-C), 70.56 (t, 11-C), 60.03 (s, 1'-C), 56.15 (p, $-\text{OCH}_3$), 53.85 (q, 13-C), 26.07 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 25.96 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.61 (p, 4'-C), 18.43 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.19 (q, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 16.63 (p, 2'-C), -4.55 (p, 2C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.22 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.25 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{25}\text{H}_{48}\text{O}_5\text{Si}_2$): berechnet 485.31130 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 485.31070.

Alkohol 191a



191a

Versuchsdurchführung 1:

Eine Lösung von *n*-BuLi in Hexan (1.6 M, 258 μL , 413 μmol) wird zu einer Lösung von Tetraallylzinn (25 μmol , 0.10 mmol) in THF (2 mL) in einem SCHLENK-Kolben bei -78 °C getropft. Die Lösung wird 15 min bei -78 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und 30 min gerührt. Nachdem die gelbliche Lösung wieder auf -78 °C gekühlt wurde, erfolgt die langsame Zugabe einer vorgekühlten Lösung des Enons **190** (100 mg, 206 μmol) in THF (3 mL). Die Reaktionslösung wird 5 min bei -78 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und 2 h gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) liefert das Diol **191a** (79 mg, 73%) als einziges Diastereomer.

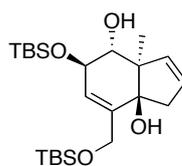
Versuchsdurchführung 2:

Eine Lösung des Diols **186a** (35 mg, 72 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) wird mit DIPEA (16 μL , 87 μmol), MOMCl (7 μL , 87 μmol) und NaI (13 mg, 87 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung

wird 18 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit weiterem DIPEA (160 μ L, 870 μ mol) und MOMCl (70 μ L, 870 μ mol) versetzt, 24 h bei Raumtemperatur gerührt und erneut mit DIPEA (160 μ L, 870 μ mol) und MOMCl (70 μ L, 870 μ mol) versetzt. Nach weiteren 9 h bei Raumtemperatur ist die Reaktion beendet. Nach der Zugabe von gesättigter wässriger NH_4Cl -Lösung (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 15:1) liefert MOM-Ether **191a** (20 mg, 52%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.47$ (Petrolether:EtOAc = 15:1); $[\alpha]_D^{25} = -16.6$ ($c = 1.49$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.84$ (tdd, $J = 14.6, 8.8, 5.9$ Hz, 1H, 16-H), 5.65 (dd, $J = 15.8, 1.2$ Hz, 1H, 17-H), 5.60 – 5.48 (m, 2H, 9-H, 3'-H), 5.06 - 4.99 (m, 2H, 5'-H), 4.91 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, - OCH_2OCH_3), 4.55 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, - OCH_2OCH_3), 4.33 – 4.26 (m, 1H, 1'- H_a), 4.24 – 4.19 (m, 1H, 11-H), 4.10 (d, $J = 14.1$ Hz, 1H, 1'- H_b), 3.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.31 (s, 3H, - OCH_2OCH_3), 2.57 (s, 1H, -OH), 2.51 – 2.43 (m, 1H, 15- H_a), 2.39 (dd, $J = 14.3, 8.8$ Hz, 1H, 15- H_b), 1.73 (dd, $J = 6.1, 1.2$ Hz, 3H, 4'-H), 1.06 (s, 3H, 2'-H), 0.89 (s, 9H, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.88 (s, 9H, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 0.09 (s, 3H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.05 (s, 6H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 141.26$ (q, 8-C), 135.68 (t, 17-C), 135.25 (t, 6-H), 125.45 (t, 3'-C), 124.18 (t, 9-C), 117.47 (s, 5'-C), 98.32 (s, - OCH_2OCH_3), 84.51 (t, 12-C), 78.59 (q, 14-C), 73.10 (t, 11-C), 63.79 (s, 1'-C), 55.86 (p, - OCH_3), 50.78 (q, 13-C), 44.10 (s, 15-C), 26.13 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 26.07 (p, 3C, $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.83 (p, 4'-C), 18.47 (q, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 18.17 (q, - $\text{SiC}(\text{CH}_3)_3$), 13.98 (p, 2'-C), -3.97 (p, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.41 (p, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.08 (p, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -5.17 (p, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{28}\text{H}_{54}\text{O}_5\text{Si}_2$): berechnet 549.34020 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 549.33932.

Bicyclus 192



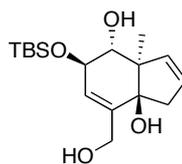
192

GRUBBS I Katalysator (42 mg, 51 μ mol, 20 mol%) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit einer Lösung von Diol **186b** (122 mg, 253 μ mol) in CH_2Cl_2 (2.5 mL) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 18 h bei Raumtemperatur unter einem kontinuierlichen Argon-

Strom gerührt und dann im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird Bicyclus **192** (89 mg, 80%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.30$ (Petrolether:EtOAc = 9:1); $[\alpha]_D^{RT} = -42.3$ ($c = 1.20$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.72 - 5.67$ (m, 2H, 16-H, 17-H), 5.61 – 5.59 (m, 1H, 9-H), 4.42 – 4.37 (m, 1H, 1'-H_a), 4.22 – 4.17 (m, 1H, 1'-H_b), 4.16 – 4.13 (m, 1H, 11-H), 3.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.00 (bs, 1H, -OH), 2.66 – 2.55 (m, 2H, 15-H_a, 15-H_b), 1.74 (bs, 1H, -OH), 1.11 (s, 3H, 2'-H), 0.91 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.67$ (q, 8-C), 139.07, 126.25 (2 x t, 16-C, 17-C), 124.31 (t, 9-C), 83.25 (q, 14-C), 80.52 (t, 12-C), 70.31 (t, 11-C), 64.79 (s, 1'-C), 57.86 (q, 13-C), 46.54 (s, 15-C), 26.24 (p, 3C, Si(CH₃)₃), 26.13 (p, 3C, Si(CH₃)₃), 18.55 (q, Si(CH₃)₃), 18.48 (q, Si(CH₃)₃), 12.42 (p, 2'-C), -3.70 (p, -Si(CH₃)₂), -4.16 (p, -Si(CH₃)₂), -5.18 (p, -Si(CH₃)₂), -5.27 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{44}\text{O}_4\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 441.28509, gefunden: 441.28464.

Triol **193**



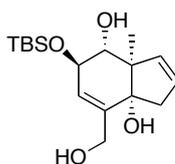
193

Zu einer Lösung von Diol **192** (76 mg, 0.17 mmol) in THF (3.5 mL) in einem 15 mL PET-Falcon-Gefäß wird bei 0 °C HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 70 μL) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei 0 °C und 18 h bei Raumtemperatur gerührt, mit HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 20 μL) versetzt und weitere 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von EtOAc (2 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (6 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:2) liefert Triol **193** (56 mg, 99%) als weißen Feststoff.

$R_f = 0.50$ (EtOAc); $[\alpha]_D^{RT} = -63.7$ ($c = 0.92$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.71$ (s, 2H, 16-H, 17-H), 5.67 (s, 1H, 9-H), 4.34 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 11-H), 4.12 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.37 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, 12-H), 2.65 (s, 2H,

15-H_a, 15-H_b), 1.98 (bs, 3H, 3 x -OH), 1.11 (s, 3H, 2'-H), 0.91 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ = 139.88 (q, 8-C), 139.04, 126.45 (2C) (t, 3C, 9-C, 16-C, 17-C), 84.29 (q, 14-C), 80.09 (t, 12-C), 70.31 (t, 11-C), 64.74 (s, 1'-C), 57.96 (q, 13-C), 46.24 (s, 15-C), 26.22 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.54 (q, SiC(CH₃)₃), 12.49 (p, 2'-C), -3.71 (p, -Si(CH₃)₂), -4.19 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; HRMS-ESI (C₁₇H₃₀O₄Si): berechnet für [M-H]⁻: 325.18406, gefunden: 325.18377; Smp.: 93.5 °C.

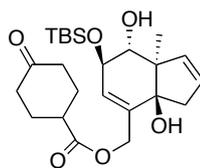
Triol **194**



194

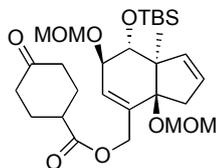
Zu einer Lösung von Diol **187** (179 mg, 0.41 mmol) in THF (8 mL) in einem PET-Falcon-Gefäß wird bei 0 °C HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 160 µL) gegeben. Die Reaktionslösung wird 5 min bei 0 °C und dann 28 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit EtOAc (8 mL) verdünnt und vorsichtig mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (8 mL) versetzt. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 1:1) liefert Triol **194** (98 mg, 74%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.33$ (EtOAc:Petrolether = 1:1); $[\alpha]_D^{RT} = -85.9$ ($c = 1.6$ in CH₂Cl₂); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.81 (ddd, $J = 5.9, 2.6, 1.3$ Hz, 1H, 17-H), 5.74 – 5.69 (m, 1H, 16-C), 5.54 (s, 1H, 9-H), 4.35 – 4.30 (m, 1H, 1'-H_a), 4.20 – 4.15 (m, 1H, 11-H), 4.10 – 4.05 (m, 1H, 1'-H_b), 3.31 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 12-H), 2.73 – 2.67 (m, 1H, 15-H_a), 2.67 – 2.59 (m, 1H, 15-H_b), 2.30 (bs, 3H, 3 x -OH), 1.13 (s, 3H, 2'-H), 0.89 (s, 9H, Si-C(CH₃)₃), 0.11 (s, 3H, Si(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ = 139.03, 138.38, 127.89, 126.33 (8-C, 9-C, 16-C, 17-C), 84.37, 79.02, 71.11, 65.06, 57.02 (11-C, 12-C, 13-C, 14-C, 1'-C), 46.79 (15-C), 26.06 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 18.36 (q, -SiC(CH₃)₃), 11.48 (p, 2'-C), -4.04 (p, -Si(CH₃)₂), -4.38 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; HRMS-ESI (C₁₇H₃₀O₄Si): berechnet 349.18056 [M+Na]⁺, gefunden 349.18083.

Ester 222**222**

Zu einer Lösung von Triol **193** (30 mg, 92 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden EDC·HCl (23 mg, 0.12 mmol), DMAP (3.0 mg, 23 μmol) und 4-Oxocyclohexylcarbonsäure (14 mg, 0.10 mmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (5 mL) und H_2O (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) liefert Ester **222** (33 mg, 80%) als farbloses Öl.

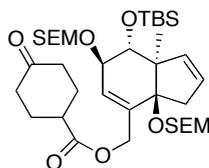
$R_f = 0.42$ (EtOAc:Petrolether = 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -44.3$ ($c = 1.10$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.72 - 5.65$ (m, 3H, 9-H, 16-H, 17-H), 4.79 – 4.74 (m, 1H, 1'-H_a), 4.74 – 4.69 (m, 1H, 1'-H_b), 4.13 – 4.09 (m, 1H, 11-H), 3.41 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 12-H), 2.77 (tt, $J = 9.9, 3.9$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.68 – 2.62 (m, 1H, 15-H_a), 2.56 (dd, $J = 17.1, 1.6$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.46 (dt, $J = 14.7, 5.1$ Hz, 2H, Cyclohexyl), 2.38 – 2.28 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.26 – 2.17 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.06 – 1.96 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.84 (bs, 2H, 2 x -OH), 1.10 (s, 3H, 2'-H), 0.90 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.05$ (q, C=O), 173.98 (q, -C(O)OR), 138.77 (t, 17-C), 136.77 (q, 8-C), 126.66, 126.54 (t, 2C, 9-C, 16-C), 82.58 (q, 14-C), 79.66 (t, 12-C), 70.11 (t, 11-C), 64.05 (s, 1'-C), 57.95 (q, 13-C), 45.96 (s, 15-C), 41.05 (t, Cyclohexyl), 39.93 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.73 (s, 2C, Cyclohexyl), 26.18 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.49 (q, SiC(CH₃)₃), 12.63 (p, 2'-C), -3.75 (p, -Si(CH₃)₂), -4.21 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet für $[\text{M}+\text{H}]^+$: 451.25104, gefunden: 451.25077.

Bis-MOM-Ether 223**223**

Eine Lösung des Diols **222** (23 mg, 51 μmol) in THF (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und dann mit DIPEA (273 μL , 1.53 mmol), MOMCl (78 μL , 1.02 mmol) und NaI (38 mg, 0.26 mmol) versetzt. Die gelblich-trübe Lösung wird 5 min bei Raumtemperatur und dann 21 h bei 50 °C im verschlossenen Kolben erhitzt. Die Reaktion wird durch Zugabe von H₂O (5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1) wird MOM-Ether **223** (17 mg, 62%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.43$ (EtOAc:Petrolether = 1:2); $[\alpha]_D^{RT} = -18.0$ ($c = 1.13$ in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.79 - 5.77$ (m, 1H, 9-H), 5.76 - 5.72 (m, 1H, 17-H), 5.70 - 5.67 (m, 1H, 16-H), 4.79 - 4.73 (m, 2H, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.71 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.69 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.65 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.55 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 3.97 - 3.93 (m, 1H, 11-H), 3.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.37 (s, 3H, -OCH₃), 3.34 (s, 3H, -OCH₃), 2.96 - 2.89 (m, 1H, 15-H_a), 2.77 (tt, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.69 - 2.62 (m, 1H, 15-H_b), 2.52 - 2.43 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.38 - 2.28 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.27 - 2.17 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.10 - 1.97 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.89 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.01 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.08$ (q, C=O), 173.86 (q, C(O)OR), 140.37 (t, 17-C), 136.02 (q, 8-C), 127.38 (t, 9-C), 126.29 (t, 16-C), 98.39 (s, -OCH₂OCH₃), 93.55 (s, -OCH₂OCH₃), 87.77 (q, 14-C), 78.60 (t, 11-C), 77.27 (t, 12-C), 64.36 (s, 1'-C), 58.74 (q, 13-C), 56.12 (p, -OCH₃), 55.78 (p, -OCH₃), 42.44 (s, 15-C), 41.07 (t, Cyclohexyl), 39.97 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.77 (s, Cyclohexyl), 28.75 (s, Cyclohexyl), 26.25 (p, 3C, Si(CH₃)₃), 18.46 (q, Si(CH₃)₃), 13.09 (p, 2'-C), -3.53 (p, -Si(CH₃)₂), -4.24 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₆O₈Si): berechnet für [M+NH₄]⁺: 556.33002, gefunden: 556.32963.

Bis-SEM-Ether **224**



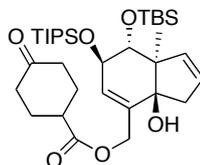
224

Eine Lösung von Diol **222** (30 mg, 0.07 mmol) in THF (1 mL) wird bei 0 °C mit DIPEA (696 μL , 3.99 mmol) und SEMCl (353 μL , 2.00 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird

5 min bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. TBAI (49 mg, 0.13 mmol) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und langsam mit der Reaktionslösung versetzt (2 x mit 0.5 mL THF gewaschen). Die Reaktionslösung wird im geschlossenen SCHLENK-Kolben 42 h auf 50 °C erhitzt, dann auf Raumtemperatur gebracht und mit EtOAc (5 mL) und gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 5:1) wird *bis*-SEM-Ether **224** (20 mg, 42%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.35$ (EtOAc:Petrolether = 1:7); $[\alpha]_D^{RT} = -13.8$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.80 - 5.78$ (m, 1H, 9-H), 5.74 - 5.71 (m, 1H, 17-H), 5.70 - 5.66 (m, 1H, 16-H), 4.79 - 4.65 (m, 5H, 3 x -OCH₂O-, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, -OCH₂O-), 4.01 - 3.96 (m, 1H, 11-H), 3.80 - 3.71 (m, 1H, -OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 3.68 - 3.46 (m, 3H, 3 x -OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 3.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 2.93 (dd, $J = 17.9, 1.9$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.76 (tt, $J = 9.7, 4.0$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.69 - 2.60 (m, 1H, 15-H_b), 2.52 - 2.42 (m, $J = 14.9, 5.2$ Hz, 2H, Cyclohexyl), 2.38 - 2.26 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.26 - 2.15 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.10 - 1.96 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.95 - 0.85 (m, 4H, 4 x -OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 0.89 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, -Si-CH₃), 0.01 (s, 9H, 3 x -Si-CH₃), -0.01 (s, 3H, -Si-CH₃), -0.02 (s, 9H, 3 x -Si-CH₃) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.06$ (q, C=O), 173.77 (q, -C(O)OR), 140.34 (t, 17-C), 136.05 (q, 8-C), 127.86 (t, 9-C), 126.26 (t, 16-C), 96.41 (s, -OCH₂O-), 91.81 (s, -OCH₂O-), 87.66 (q, 14-C), 78.64 (t, 12-C), 76.62 (t, 11-C), 65.92 (s, -OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 65.56 (s, -OCH₂CH₂Si(CH₃)₃), 64.55 (s, 1'-C), 58.76 (q, 13-C), 42.46 (s, 15-C), 41.00 (t, Cyclohexyl), 39.96 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.79 (s, 2C, Cyclohexyl), 26.28 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.47, 18.39, 18.34 (s, 2C, -OCH₂CH₂Si(CH₃)₃, q, -SiC(CH₃)₃), 13.23 (p, 2'-C), -1.14 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), -1.21 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), -3.50 (p, -Si(CH₃)₂), -4.21 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₆H₆₆O₈Si₃): berechnet 728.44037 [M+NH₄]⁺, gefunden 728.44028.

Silylether 308

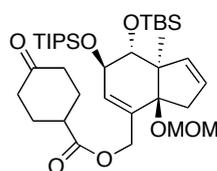


308

Eine Lösung des Diols **222** (21 mg, 47 μmol) in Pyridin (2 mL) wird mit DMAP (6.8 mg, 56 μmol) und TIPSOTf (50 μL , 0.19 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 16 h bei Raumtemperatur gerührt, dann mit weiterem TIPSOTf (100 μL , 373 μmol) versetzt und 6 h bei Raumtemperatur gerührt. Überschüssiges TIPSOTf wird durch Zugabe von MeOH (5 mL) gequentscht und die erhaltene Lösung wird 20 min bei Raumtemperatur gerührt. Nach der Zugabe von 1 M HCl (10 mL) und CH_2Cl_2 (10 mL) werden den Phasen getrennt und die organische Phase wird mit einer 1:1 Mischung aus gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung und gesättigter wässriger NaCl-Lösung (10 mL) gewaschen. Die wässrige Phase wird mit CH_2Cl_2 (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Das Rohprodukt wird in CH_2Cl_2 (2 mL) gelöst, mit konz. Essigsäure (13 μL) versetzt, 2.5 h bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 7:1) wird der *bis*-Silylether **308** (17 mg, 60%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.31$ (EtOAc:Petrolether = 1:4); $[\alpha]_D^{25} = -58.4$ ($c = 1.60$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.79 - 5.75$ (m, 1H, 9-H), 5.66 - 5.62 (m, 1H, 17-H), 5.26 - 5.22 (m, 1H, 16-H), 4.83 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.64 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.10 - 4.07 (m, 1H, 11-H), 3.70 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H, 12-H), 2.72 - 2.63 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.55 - 2.36 (m, 4H, Cyclohexyl), 2.32 - 2.22 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.19 - 2.08 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.02 - 1.89 (m, 3H, 2 x Cyclohexyl, -OH), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 1.00 - 0.96 (m, 21H, -Si(CH(CH₃)₂)₃, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.79 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.03 - -0.01 (m, 6H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.18$ (q, C=O), 173.92 (q, C(O)OR), 139.68 (t, 17-C), 138.66 (q, 8-C), 126.95 (t, 9-C), 122.59 (t, 16-C), 80.84 (q, 14-C), 76.64 (t, 12-C), 69.11 (t, 11-C), 64.40 (s, 1'-C), 53.02 (q, 13-C), , 41.03 (s, 15-C), 39.98 (t, Cyclohexyl), 39.94 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.76 (s, Cyclohexyl), 28.66 (s, Cyclohexyl), 26.11 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.98 (p, 2'-C), 18.40, 18.30 (p, 6C, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 18.19 (q, SiC(CH₃)₃), 12.82 (t, 3C, Si(CH(CH₃)₂)₃), -4.12 (p, Si(CH₃)₂), -4.42 (p, Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{33}\text{H}_{58}\text{O}_6\text{Si}_2$): berechnet für $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$: 624.41102, gefunden: 624.41085.

MOM-Ether **225**

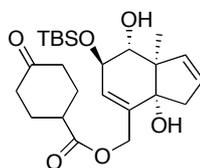


225

Eine Lösung von Alkohol **308** (16 mg, 26 μmol) in THF (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit DIPEA (38 μL , 0.21 mmol), MOMCl (10 μL , 0.13 mmol) und NaI (8.0 mg, 53 μmol) versetzt. Die gelblich-trübe Reaktionsmischung wird 5 min bei Raumtemperatur und dann 19 h im verschlossenen Kolben bei 50 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird mit DIPEA (80 μL , 0.44 mmol) und MOMCl (50 μL , 0.65 mmol) versetzt, weitere 6 h bei 50 °C gerührt und dann wird die Reaktion durch Zugabe von H₂O (5 mL) und EtOAc (5 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 5:1) werden MOM-Ether **225** (5.0 mg, 29%) und Alkohol **308** (6.5 mg, 41%) als farblose Öle erhalten.

$R_f = 0.30$ (EtOAc:Petrolether = 1:7); $[\alpha]_D^{25} = -77.2$ ($c = 0.50$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 6.02$ (d, $J = 4.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.55 – 5.51 (m, 1H, 17-H), 5.31 – 5.27 (m, 1H, 16-H), 4.86 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.81 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.72 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H, 1'-H_b), 4.55 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.21 (dd, $J = 4.6, 3.3$ Hz, 1H, 11-H), 3.64 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H, 12-H), 3.34 (s, 3H, -OCH₃), 2.83 – 2.76 (m, 1H, 15-H_a), 2.76 – 2.69 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.68 – 2.61 (m, 1H, 15-H_b), 2.51 – 2.42 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.38 – 2.27 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.24 – 2.15 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.07 – 1.95 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.04 (s, 3H, 2'-H), 1.04 – 0.99 (m, 21H, -Si(CH(CH₃)₂)₃, -Si(CH(CH₃)₂)₃), 0.87 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 210.18$ (q, C=O), 173.98 (q, -C(O)OR), 140.37 (t, 17-C), 136.87 (q, 8-C), 136.46 (t, 16-C), 130.08 (t, 9-C), 94.32 (s, -OCH₂OCH₃), 86.48 (q, 14-C), 77.44 (t, 12-C), 69.51 (t, 11-C), 64.10 (s, 1'-C), 56.07 (p, -OCH₃), 55.24 (q, 13-C), 43.77 (s, 15-C), 41.07 (t, Cyclohexyl), 39.98 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.74 (s, 2C, Cyclohexyl), 26.26 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 18.44, 18.35 (7C, -Si(CH(CH₃)₂)₃, -SiC(CH₃)₃), 12.97 (4C, Si(CH(CH₃)₂)₃, 2'-C), -4.06 (p, Si(CH₃)₂), -4.11 (p, Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₅H₆₂O₇Si₂): berechnet für [M+H]⁺: 651.41068, gefunden: 651.41002.

Ester **226**

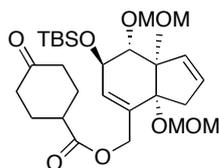


226

Zu einer Lösung von Triol **194** (18 mg, 55 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden EDC·HCl (13 mg, 72 μmol), 4-Oxocyclohexylcarbonsäure (7 mg, 61 μmol) und DMAP (2.0 mg, 14 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (5 mL) versetzt. Die beiden Phasen getrennt und die organische Phase mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (1 x 5 mL) und H_2O (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1) wird Ester **226** (19 mg, 76 %) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.43$ (EtOAc:Petrolether = 1:1); $[\alpha]_D^{25} = -59.6$ ($c = 1.10$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.84 - 5.77$ (m, 1H, 17-H), 5.72 (ddd, $J = 5.8, 2.7, 1.9$ Hz, 1H, 16-H), 5.56 - 5.53 (m, 1H, 9-H), 4.78 - 4.68 (m, 2H, 1'-H), 4.17 - 4.13 (m, 1H, 11-H), 3.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 12-H), 2.77 (tt, $J = 9.8, 3.9$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.71 (ddd, $J = 17.2, 2.7, 1.9$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.56 (dd, $J = 17.2, 1.9$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.47 (dt, $J = 14.8, 5.2$ Hz, 2H, Cyclohexyl), 2.39 - 2.29 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.27 - 2.17 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.08 - 1.96 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.11 (s, 3H, 2'-H), 0.89 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.10 (s, 6H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 209.94$ (q, C=O), 173.90 (q, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}$), 138.18 (t, 17-C), 136.07 (q, 8-C), 127.85 (t, 9-C), 126.48 (t, 16-C), 82.61 (q, 14-C), 78.80 (t, 12-C), 70.99 (t, 11-C), 64.12 (s, 1'-C), 57.27 (q, 13-C), 46.62 (s, 15-C), 41.08 (t, Cyclohexyl), 39.93 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.76 (s, 2C, Cyclohexyl), 26.01 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.36 (q, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 11.35 (p, 2'-C), -4.12 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.31 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{24}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet 468.27759 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 468.27726.

Bis-MOM-Ether **227**



227

Versuchsvorschrift 1:

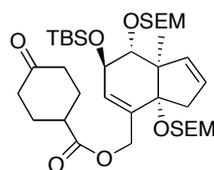
Eine Lösung des Diols **226** (74 mg, 0.16 mmol) in THF (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit DIPEA (880 μL , 4.93 mmol), MOMCl (250 μL , 3.28 mmol) und NaI (123 mg, 821 μmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei Raumtemperatur gerührt und im verschlossenen SCHLENK-Kolben 19 h auf 65 °C erhitzt. Die Reaktion wird

durch Zugabe von H₂O (5 mL) beendet. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 6:1 nach 3:1) wird der *bis*-MOM-Ether **227** (56 mg, 63%) als farbloses Öl erhalten.

Versuchsvorschrift 2:

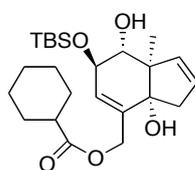
Zu einer Lösung von Alkohol **310** (51 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) werden EDC·HCl (33 mg, 0.17 mmol), 4-Oxo-cyclohexylcarbonsäure (21 mg, 0.15 mmol) und DMAP (3.8 mg, 31 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 x 5 mL) und H₂O (2 x 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (1 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1) wird Ester **229** (61 mg, 92%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.26$ (Petrolether:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{25} = -22.7$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.78$ (dd, $J = 6.0, 1.5$ Hz, 1H, 17-H), 5.72 – 5.68 (m, 1H, 16-H), 5.58 (bs, 1H, 9-H), 4.79 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.72 (s, 2H, 1'-H), 4.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.60 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.54 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.25 (dd, $J = 8.0, 1.5$ Hz, 1H, 11-H), 3.35 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.21 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 2.94 (dd, $J = 17.9, 1.5$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.80 – 2.72 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.75 – 2.68 (m, 1H, 15-H_b), 2.51 – 2.41 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.39 – 2.27 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.26 – 2.16 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.08 – 1.95 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.08 (s, 3H, 2'-H), 0.87 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 209.99$ (q, C=O), 173.78 (q, -C(O)OR), 139.76 (t, 17-C), 135.58 (q, 8-C), 128.86 (t, 9-C), 126.18 (t, 16-C), 98.68 (s, -OCH₂OCH₃), 93.53 (s, -OCH₂OCH₃), 88.03 (q, 14-C), 85.55 (t, 12-C), 70.07 (t, 11-C), 64.03 (s, 1'-C), 57.63 (q, 13-C), 56.27 (p, -OCH₂OCH₃), 56.14 (p, -OCH₂OCH₃), 42.23 (s, 15-C), 41.07 (t, Cyclohexyl), 39.94 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.77 (s, Cyclohexyl), 28.74 (s, Cyclohexyl), 26.01 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 18.27 (q, -Si(CH₃)₃), 13.65 (p, 2'-C), -4.39 (p, -Si(CH₃)₂), -4.57 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; HRMS-ESI (C₂₈H₄₆O₈Si): berechnet 556.33002 [M+NH₄]⁺, gefunden 556.32963.

Bis-SEM-Ether 228**228**

Zu einer Lösung von Diol **226** (19 mg, 42 μmol) in THF (1 mL) werden bei 0 °C DIPEA (294 μL , 1.69 mmol) und SEMCl (149 μL , 843 μmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. TBAI (31 mg, 84 μmol) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und langsam mit der Reaktionslösung versetzt (2 x mit 0.5 mL THF gewaschen). Die Reaktionslösung wird im geschlossenen SCHLENK-Kolben 16 h bei 50 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und mit EtOAc (5 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 7:1) wird *bis*-SEM-Ether **228** (17 mg, 57%) als farbloses Öl erhalten.

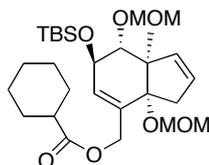
$R_f = 0.36$ (EtOAc:Petrolether = 1:7); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.75 - 5.71$ (m, 1H, 17-H), 5.70 - 5.66 (m, 1H, 16-H), 5.59 - 5.57 (m, 1H, 9-H), 4.79 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, - OCH_2O -), 4.74 - 4.67 (m, 4H, 2 x - OCH_2OCH_3 , 1'-H), 4.61 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H, - OCH_2O -), 4.25 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H, 11-H), 3.77 - 3.61 (m, 2H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.59 - 3.42 (m, 2H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.23 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, 12-H), 2.96 (dd, $J = 17.9, 2.1$ Hz, 1H, 15- H_a), 2.80 - 2.68 (m, 2H, Cyclohexyl, 15- H_b), 2.47 (dt, $J = 14.6, 5.1$ Hz, 2H, Cyclohexyl), 2.38 - 2.28 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.27 - 2.17 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.08 - 1.96 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.98 - 0.80 (m, 4H, - $\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (s, 9H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.00 (s, 9H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 9H, - $\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{36}\text{H}_{66}\text{O}_8\text{Si}_3$): berechnet 728.44037 $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$, gefunden 728.44034.

Ester 309**309**

Zu einer Lösung von Triol **194** (78 mg, 0.24 mmol) in CH₂Cl₂ (10 mL) werden EDC·HCl (60 mg, 0.31 mmol), Cyclohexylcarbonsäure (34 mg, 0.26 mmol) und DMAP (7.0 mg, 60 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 17 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 x 10 mL) und H₂O (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (1 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) wird Ester **309** (91 mg, 87%) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.30$ (EtOAc:Petrolether = 3:1); $[\alpha]_D^{25} = -83.6$ ($c = 1.30$ in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.81 - 5.77$ (m, 1H, 17-H), 5.73 - 5.68 (m, 1H, 16-H), 5.53 - 5.51 (m, 1H, 9-H), 4.73 - 4.61 (m, 2H, 1'-H), 4.16 - 4.12 (m, 1H, 11-H), 3.33 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H, 12-H), 2.75 - 2.66 (m, 1H, 15-H_a), 2.55 (dd, $J = 17.2, 2.0$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.36 - 2.26 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.98 (bs, 2H, 2 x OH), 1.91 (dd, $J = 13.1, 2.7$ Hz, 2H, Cyclohexyl), 1.77 - 1.69 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.63 (dd, $J = 11.1, 3.7$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.52 - 1.38 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.33 - 1.16 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.11 (s, 3H, 2'-H), 0.89 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.10 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 175.83$ (q, C=O), 138.11 (t, 17-C), 136.42 (q, 8-C), 127.10 (t, 9-C), 126.52 (t, 16-C), 82.60 (q, 14-C), 78.89 (t, 12-C), 71.04 (t, 11-C), 63.45 (s, 1'-C), 57.21 (q, 13-C), 46.53 (s, 15-C), 43.54 (t, Cyclohexyl), 29.29 (s, Cyclohexyl), 29.28 (s, Cyclohexyl), 26.01 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 25.96 (s, Cyclohexyl), 25.65 (s, 2C, Cyclohexyl), 18.35 (q, -Si(CH₃)₃), 11.33 (p, 2'-C), -4.15 (p, -Si(CH₃)₂), -4.34 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **Smp:** 93.4 - 95.2 °C; **HRMS-ESI** (C₂₄H₄₀O₅Si): berechnet 454.29833 [M+NH₄]⁺, gefunden 454.29828.

Bis-MOM-Ether **229**



229

Versuchsvorschrift 1:

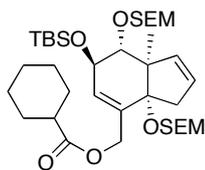
Eine Lösung des Diols **309** (61 mg, 0.13 mmol) in THF (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und mit DIPEA (748 μL, 4.19 mmol), MOMCl (212 μL, 2.79 mmol) und NaI (105 mg, 698 μmol) versetzt. Die Reaktionslösung wird 20 h bei 65 °C im verschlossenen

SCHLENK-Kolben gerührt und dann mit H₂O (5 mL) und EtOAc (5 mL) versetzt. Die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) liefert *bis*-MOM-Ether **229** (62 mg, 85%) als farbloses Öl.

Versuchsvorschrift 2:

Zu einer Lösung von Alkohol **310** (49 mg, 0.12 mmol) in CH₂Cl₂ (5 mL) werden EDC·HCl (32 mg, 0.17 mmol), Cyclohexylcarbonsäure (18 mg, 0.14 mmol) und DMAP (3.6 mg, 30 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 19 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (5 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (1 x 5 mL) und H₂O (2 x 5 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH₂Cl₂ (1 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 10:1) wird Ester **229** (62 mg, quant.) als weißer Feststoff erhalten.

$R_f = 0.50$ (EtOAc:Petrolether = 1:8); $[\alpha]_D^{RT} = -22.6$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.73 - 5.69$ (m, 1H, 17-H), 5.66 – 5.62 (m, 1H, 16-H), 5.50 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H, 9-H), 4.72 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.65 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H-OCH₂OCH₃), 4.61 (s, 2H, 1'-H), 4.55 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.47 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.18 (dd, $J = 8.1, 1.5$ Hz, 1H, 11-H), 3.29 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.28 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 12-H), 2.89 (dd, $J = 18.0, 2.6$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.69 – 2.62 (m, 1H, 15-H_b), 2.24 (tt, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.89 – 1.81 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.71 – 1.61 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.59 – 1.51 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.43 – 1.31 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.26 – 1.10 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.01 (s, 3H, 2'-H), 0.81 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.00 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 175.70$ (q, C=O), 139.66 (t, 17-C), 135.84 (q, 8-C), 128.08 (t, 9-C), 126.40 (t, 16-C), 98.72 (s, -OCH₂OCH₃), 93.47 (s, -OCH₂OCH₃), 88.10 (q, 14-C), 85.75 (t, 12-C), 70.20 (t, 11-C), 63.30 (s, 1'-C), 57.67 (q, 13-C), 56.27 (p, -OCH₂OCH₃), 56.11 (p, -OCH₂OCH₃), 43.57 (t, Cyclohexyl), 42.19 (s, 15-C), 29.33 (s, Cyclohexyl), 29.27 (s, Cyclohexyl), 26.03 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 25.99 (s, Cyclohexyl), 25.70 (s, Cyclohexyl), 25.67 (s, Cyclohexyl), 18.28 (q, -Si(CH₃)₃), 13.55 (p, 2'-C), -4.39 (p, -Si(CH₃)₂), -4.58 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₈O₇Si): berechnet 542.35076 [M+NH₄]⁺, gefunden 542.35051.

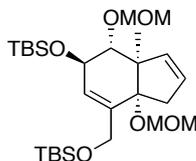
Bis-SEM-Ether 230**230**

Zu einer Lösung von Diol **309** (26 mg, 59 μmol) in THF (1 mL) werden bei 0 °C DIPEA (415 μL , 2.38 mmol) und SEMCl (211 μL , 1.19 mmol) gegeben. Die Reaktionsmischung wird 5 min bei 0 °C gerührt und dann auf Raumtemperatur gebracht. TBAI (44 mg, 0.12 mmol) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt und langsam mit der Reaktionslösung versetzt (2 x mit 0.5 mL THF gewaschen). Die Reaktionslösung wird im geschlossenen SCHLENK-Kolben 16 h bei 50 °C gerührt, dann auf Raumtemperatur gebracht und mit EtOAc (5 mL) und gesättigter wässriger NaHCO_3 (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) wird *bis*-SEM-Ether **230** (28 mg, 67%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.55$ (EtOAc:Petrolether = 1:15); $[\alpha]_D^{RT} = -1.2$ ($c = 1.30$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.75 - 5.71$ (m, 1H, 16-H), 5.71 - 5.67 (m, 1H, 17-H), 5.57 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H, 9-H), 4.79 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.76 - 4.68 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.65 (s, 2H, 1'-H), 4.60 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 4.24 (dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.76 - 3.59 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.57 - 3.42 (m, 2H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 3.22 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, 12-H), 2.97 (dd, $J = 17.9, 2.5$ Hz, 1H, 15- H_a), 2.76 - 2.68 (m, 1H, 15- H_b), 2.30 (tt, $J = 11.3, 3.6$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.95 - 1.87 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.78 - 1.69 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.65 - 1.56 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.50 - 1.37 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.33 - 1.14 (m, 3H, Cyclohexyl), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.97 - 0.82 (m, 4H, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.87 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.00 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), -0.02 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 175.57$ (q, C=O), 139.73 (t, 16-C), 135.89 (q, 8-C), 128.21 (t, 9-C), 126.31 (t, 17-C), 96.85 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 91.69 (s, $-\text{OCH}_2\text{O}-$), 88.01 (q, 14-C), 85.19 (t, 12-C), 70.28 (t, 11-C), 65.86 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 65.73 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 63.30 (s, 1'-C), 57.73 (q, 13-C), 43.58 (t, Cyclohexyl), 42.16 (s, 15-C), 29.36 (s, Cyclohexyl), 29.27 (s, Cyclohexyl), 26.04 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 26.00 (s, Cyclohexyl), 25.71 (s, Cyclohexyl), 25.68 (s, Cyclohexyl), 18.37 (q, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.28 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.24 (s, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 13.61 (p, 2'-C), -1.21 (p, 6C,

-Si(CH₃)₃), -4.38 (p, -Si(CH₃)₂), -4.57 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₆H₆₈O₈Si₃): berechnet 714.46111 [M+NH₄]⁺, gefunden 714.46136.

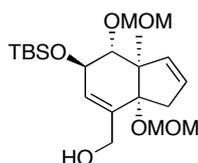
Bis-MOM-Ether **231**



231

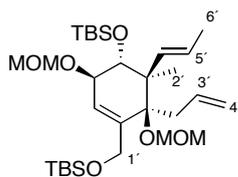
Eine Lösung des Diols **187** (348 mg, 790 μ mol) in THF (5 mL) in einem SCHLENK-Kolben wird mit DIPEA (4.23 mL, 23.7 mmol), MOMCl (1.2 mL, 15.8 mmol) und NaI (591 mg, 3.95 mmol) versetzt. Die Reaktionsmischung wird im verschlossenen SCHLENK-Kolben 20 h bei 65 °C gerührt und dann mit H₂O (10 mL) und EtOAc (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1 nach 15:1) liefert **231** (373 mg, 89%) als weißen Feststoff.

R_f = 0.38 (EtOAc:Petrolether = 1:15); $[\alpha]_D^{RT}$ = - 14.3 (c = 1.06 in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) δ = 5.80 – 5.76 (m, 1H, 17-H), 5.72 – 5.68 (m, 1H, 16-H), 5.68 – 5.66 (m, 1H, 9-H), 4.81 (d, J = 6.5 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.70 (d, J = 6.8 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.62 (d, J = 6.5 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.42 – 4.35 (m, 1H, 1'-H_a), 4.29 – 4.25 (m, 1H, 11-H), 4.13 – 4.06 (m, 1H, 1'-H_b), 3.36 (s, 3H, -OCH₃), 3.34 (s, 3H, -OCH₃), 3.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H, 12-H), 2.93 – 2.86 (m, 1H, 15-H_a), 2.68 – 2.62 (m, 1H, 15-H_b), 1.08 (s, 3H, 2'-H), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.88 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.09 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 6H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) δ = 139.78 (t, 17-C), 139.47 (q, 8-C), 126.33 (t, 16-C), 124.98 (t, 9-C), 98.78 (s, -OCH₂OCH₃), 93.35 (s, -OCH₂OCH₃), 88.31 (q, 14-C), 86.30 (t, 12-C), 70.60 (t, 11-C), 61.99 (s, 1'-C), 57.87 (q, 13-C), 56.23 (p, -OCH₂OCH₃), 55.93 (p, -OCH₂OCH₃), 42.32 (s, 15-C), 26.15 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.09 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 18.52 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.31 (q, -SiC(CH₃)₃), 13.49 (p, 2'-C), -4.40 (p, -Si(CH₃)₂), -4.49 (p, -Si(CH₃)₂), -5.16 (p, -Si(CH₃)₂), -5.17 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₇H₅₂O₆Si₂): berechnet 551.31946 [M+Na]⁺, gefunden 551.31849.

Alkohol **310****310**

Eine Lösung von Silylether **231** (365 mg, 690 μmol) in THF (13 mL) wird in einem PET-Falcon-Gefäß vorgelegt und bei 0 °C mit HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 270 μL) versetzt. Die Reaktionslösung wird 1 h bei 0 °C und 16 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wird die Lösung wieder auf 0 °C gekühlt und HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 135 μL) wird hinzugegeben. Nachdem die Reaktionslösung 1 h bei 0 °C und 6 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgt die vorsichtige Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (15 mL) und EtOAc (10 mL). Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl -Lösung (30 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedunstet. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1) liefert Alkohol **310** (217 mg, 76%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.46$ (Petrolether:EtOAc = 2:1); $[\alpha]_D^{25} = -46.2$ ($c = 1.23$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.75 - 5.72$ (m, 1H, 17-H), 5.70 - 5.67 (m, 1H, 9-H), 5.65 - 5.61 (m, 1H, 16-H), 4.76 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.65 (s, 2H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.59 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.26 - 4.22 (m, 1H, 11-H), 4.19 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1'-H_a), 4.04 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H, 1'-H_b), 3.36 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.34 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.21 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, 12-H), 2.92 - 2.86 (m, 1H, 15-H_a), 2.76 (bs, 1H, OH), 2.63 - 2.57 (m, 1H, 15-H_b), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.86 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.07 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.06 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 139.92$ (q, 8-C), 139.90 (t, 17-C), 129.46 (t, 9-C), 125.50 (t, 16-C), 98.58 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 93.61 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 89.41 (q, 14-C), 85.50 (t, 12-C), 69.91 (t, 11-C), 63.29 (s, 1'-C), 57.20 (q, 13-C), 56.20 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 56.01 (p, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 42.77 (s, 15-C), 26.05 (p, 3C, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 18.23 (q, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 14.25 (p, 2'-C), -4.43 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), -4.44 (p, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{O}_6\text{Si}$): berechnet 437.23299 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 437.23280.

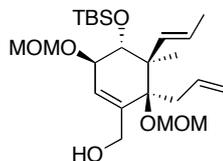
Bis-MOM-Ether 311**311**

Eine Lösung des Diols **186b** (53 mg, 0.11 mmol) in THF (2 mL) wird in einem SCHLENK-Kolben vorgelegt, mit DIPEA (588 μ L, 3.29 mmol), MOMCl (167 μ L, 2.20 mmol) und NaI (82 mg, 0.55 mmol) versetzt und im verschlossenen SCHLENK-Kolben 20 h bei 65 °C gerührt. Da das Edukt noch nicht komplett umgesetzt ist, wird die Reaktionsmischung mit weiterem DIPEA (588 μ L, 3.29 mmol) und MOMCl (167 μ L, 2.20 mmol) versetzt und weitere 24 h im verschlossenen SCHLENK-Kolben bei 65 °C gerührt. Es folgt die Zugabe von weiterem DIPEA (1.18 mL, 6.58 mmol) und MOMCl (167 μ L, 2.20 mmol). Nachdem die Reaktionsmischung weitere 24 h bei 65 °C im verschlossenen SCHLENK-Kolben gerührt wurde, wird die Reaktion trotz unvollständigem Umsatz aufgearbeitet. Nach der Zugabe von H₂O (10 mL) werden die Phasen getrennt und die wässrige Phase wird mit CH₂Cl₂ (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingeeengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 20:1) wird *bis*-MOM-Ether **311** (22 mg, 35%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.32$ (EtOAc:Petrolether = 1:20); $[\alpha]_D^{RT} = + 27.9$ ($c = 1.00$ in CHCl₃); ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.96 - 5.94$ (m, 1H, 9-H), 5.84 - 5.73 (m, 1H, 3'-H), 5.58 (dd, $J = 15.7, 1.1$ Hz, 1H, 17-H), 5.45 (dq, $J = 15.7, 6.3$ Hz, 1H, 5'-H), 5.16 - 5.11 (m, 1H, 4'-H), 5.10 - 5.06 (m, 1H, 4'-H), 5.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH₂-OMe), 4.72 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂-OMe), 4.67 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, CH₂-OMe), 4.43 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, CH₂-OMe), 4.32 - 4.27 (m, 1H, 1'-H), 4.22 - 4.17 (m, 1H, 1'-H), 3.92 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, 12-H), 3.82 - 3.78 (m, 1H, 11-H), 3.39 (s, 3H, -OCH₃), 3.32 (s, 3H, -OCH₃), 2.78 - 2.66 (m, 2H, 15-H), 1.70 (dd, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 3H, 6'-H), 1.03 (s, 3H, 2'-H), 0.90 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.80 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 140.57$ (q, 8-C), 135.83 (t, 3'-C), 135.43 (t, 17-C), 126.50 (t, 5'-C), 123.16 (t, 9-C), 116.90 (s, 4'-C), 98.73 (s, -CH₂-OMe), 91.75 (s, -CH₂-OMe), 84.90 (q, 14-C), 81.14 (t, 11-C), 75.33 (t, 12-C), 62.02 (s, 1'-C), 55.79 (p, -OCH₃), 55.61 (p, -OCH₃), 52.95 (q, 13-C), 38.39 (s, 15-C), 26.22 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 26.15 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.05 (p, 6'-C), 18.57 (q, -SiC(CH₃)₃), 18.35 (q, -SiC(CH₃)₃), 13.41 (p,

2'-C), -3.34 (p, -Si(CH₃)₂), -3.92 (p, -Si(CH₃)₂), -5.14 (p, -Si(CH₃)₂), -5.18 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₃₀H₅₈O₆Si₂): berechnet 588.41102 [M+NH₄]⁺, gefunden 588.41086.

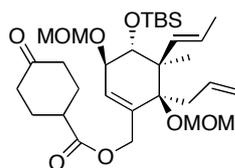
Alkohol 232



232

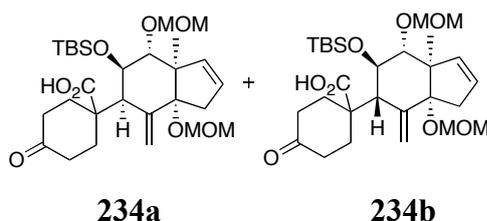
Eine Lösung von Silylether **311** (15 mg, 26 μmol) in THF (1 mL) wird in einem PET-Falcon-Gefäß vorgelegt und bei 0 °C mit HF-Pyridin (65% HF in Pyridin; 12 μL) versetzt. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur gebracht und dann 15 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionslösung wird auf 0 °C gekühlt, mit HF-Pyridin (65%ig, 30 μL) versetzt und weitere 5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wird durch Zugabe von gesättigter wässriger NaHCO₃-Lösung (10 mL) beendet. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (3 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) wird Alkohol **232** (10 mg, 83%) als farbloses Öl erhalten.

$R_f = 0.38$ (EtOAc:Petrolether = 1:3); $[\alpha]_D^{25} = +39.0$ ($c = 1.70$ in CHCl₃); **¹H NMR** (400 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.92$ (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 9-H), 5.85 – 5.68 (m, 1H, 3'-H), 5.57 (d, $J = 15.5$ Hz, 1H, 17-H), 5.48 (ddd, $J = 15.5, 11.8, 5.7$ Hz, 1H, 5'-H), 5.17 – 5.06 (m, 3H, 4'-H_a, 4'-H_b, -OCH₂OMe), 4.70 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, -OCH₂OMe), 4.66 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, -OCH₂OMe), 4.49 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, -OCH₂OMe), 4.30 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, 1'-H_a), 3.93 – 3.86 (m, 2H, 1'-H_b, 12-H), 3.81 (dd, $J = 7.6, 2.6$ Hz, 1H, 11-H), 3.38 (s, 3H, -OCH₃), 3.36 (s, 3H, -OCH₃), 2.75 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, 15-H_a, 15-H_b), 1.71 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H, 6'-H), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.80 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), -0.03 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (101 MHz, CDCl₃) $\delta = 140.65$ (q, 8-C), 135.15 (t, 3'-C), 135.03 (t, 17-C), 128.43 (t, 9-C), 127.04 (t, 5'-C), 117.55 (s, 4'-C), 98.73 (s, -CH₂-OMe), 92.04 (s, -CH₂-OMe), 86.86 (q, 14-C), 80.98 (t, 11-C), 75.35 (t, 12-C), 64.68 (s, 1'-C), 56.11 (p, -OCH₃), 55.58 (p, -OCH₃), 52.76 (q, 13-C), 38.49 (s, 15-C), 26.18 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.07 (p, 6'-C), 18.33 (q, -SiC(CH₃)₃), 13.33 (p, 2'-C), -3.38 (p, -Si(CH₃)₂), -3.96 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₄H₄₄O₆Si): berechnet 479.27994 [M+Na]⁺, gefunden 479.27897.

Ester 233**233**

Zu einer Lösung von Alkohol **232** (17 mg, 37 μmol) in CH_2Cl_2 (5 mL) werden DMAP (1 mg, 9 μmol), EDC·HCl (10 mg, 52 μmol) und 4-Oxocyclohexylcarbonsäure (7.0 mg, 48 μmol) gegeben. Die Reaktionslösung wird 24 h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit 1 M HCl (10 mL) versetzt. Die Phasen werden getrennt und die organische Phase wird mit gesättigter wässriger NaHCO_3 -Lösung (10 mL) und mit H_2O (2 x 10 mL) gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen werden mit CH_2Cl_2 (20 mL) extrahiert und die vereinigten organischen Phasen werden getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingeeengt. Säulenchromatographische Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1) liefert Ester **233** (18 mg, 83%) als farbloses Öl.

$R_f = 0.40$ (Petrolether:EtOAc = 4:1); $[\alpha]_D^{25} = +19.1$ ($c = 1.03$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.90 - 5.87$ (m, 1H, 9-H), 5.85 - 5.73 (m, 1H, 3'-H), 5.57 (dd, $J = 15.8, 1.0$ Hz, 1H, 17-H), 5.48 (dq, $J = 16.0, 6.2$ Hz, 1H, 5'-H), 5.18 - 5.13 (m, 1H, 4'-H_a), 5.12 - 5.09 (m, 1H, 4'-H_b), 5.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.72 (bs, 2H, 1'-H), 4.70 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.66 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.44 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 3.92 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.80 - 3.76 (m, 1H, 11-H), 3.36 (s, 3H, -OCH₃), 3.33 (s, 3H, -OCH₃), 2.80 - 2.69 (m, 3H, 15-H, Cyclohexyl), 2.51 - 2.42 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.37 - 2.28 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.25 - 2.16 (m, 2H, Cyclohexyl), 2.09 - 1.97 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.70 (dd, $J = 6.2, 1.0$ Hz, 3H, 6'-H), 1.03 (s, 3H, 2'-H), 0.80 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), -0.04 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), -0.07 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, CDCl_3) $\delta = 210.17$ (q, C=O), 173.86 (q, -OC=O), 136.72 (q, 8-C), 135.28 (t, 3'-C), 134.96 (t, 17-C), 127.44 (t, 9-C), 126.98 (t, 5'-C), 117.57 (s, 4-C), 98.91 (s, -OCH₂OCH₃), 91.92 (s, -OCH₂OCH₃), 84.73 (q, 14-C), 81.16 (t, 11-C), 75.11 (t, 12-C), 64.09 (s, 1'-C), 56.08 (p, -OCH₂OCH₃), 55.56 (p, -OCH₂OCH₃), 52.77 (q, 13-C), 41.06 (s, 15-C), 39.95 (t, Cyclohexyl), 38.49 (s, 2C, Cyclohexyl), 28.71 (s, 2C, Cyclohexyl), 26.16 (p, 3C, -Si(CH₃)₃), 19.04 (p, 6'-C), 18.32 (q, -Si(CH₃)₃), 13.37 (p, 2'-C), -3.40 (p, -Si(CH₃)₂), -3.98 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{31}\text{H}_{52}\text{O}_8\text{Si}$): berechnet 603.33237 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, gefunden 603.33182.

Carbonsäuren 234a und 234b

Eine Mischung aus TMSCl (285 μ L, 2.25 mmol) und NEt_3 (285 μ L, 2.05 mmol) in Toluol (1 mL) wird bei 10 000 UpM für 5 min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand (1 mL) dieser zentrifugierten Mischung wird langsam zu einer Lösung des Allylesters **227** (60.5 mg, 112 μ mol) in Toluol (4 mL) in einem SCHLENK-Kolben bei -78°C gegeben. Direkt danach wird LiHMDS (1 M Lösung in THF, 369 μ L, 369 μ mol) langsam hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78°C gerührt, dann graduell innerhalb von 6 h auf 65°C erwärmt und im verschlossenen Kolben 43 h bei 65°C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1 M HCl (10 mL) versetzt und 45 min bei Raumtemperatur gerührt. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und im Vakuum eingedunstet, um das Rohprodukt als Diastereomerenmischung (*dr* ca. 1.3:1 (**234a**: **234b**), aus ^1H -NMR Spektrum des Rohproduktes in CDCl_3 errechnet) zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 3:1; 0.1% Essigsäure nach Petrolether/EtOAc 1:1; 0.1% Essigsäure) werden die Carbonsäuren **234a** und **234b** (47 mg, 78% Gesamtausbeute) erhalten.

234a: $R_f = 0.42$ (EtOAc:Petrolether = 3:1; Essigsäure); $[\alpha]_D^{25} = +1.9$ ($c = 1.60$ in CHCl_3); $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) $\delta = 5.48 - 5.45$ (m, 1H, 16-H), 5.39 (s, 1H, 1'-H_a), 5.40 - 5.36 (m, 1H, 17-H), 5.38 (s, 1H, 1'-H_b), 4.72 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.66 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.65 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.43 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 4.15 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 11-H), 3.57 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H, 12-H), 3.41 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.38 (s, 3H, $-\text{OCH}_3$), 3.25 (bs, 1H, 9-H), 2.86 (dd, $J = 16.1, 3.2$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.85 - 2.78 (m, 1H, Cyclohexyl), 2.64 - 2.57 (m, 2H, 15-H_b, Cyclohexyl), 2.43 - 2.24 (m, 4H, Cyclohexyl), 2.07 - 1.95 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.18 (s, 3H, 2'-H), 0.79 (s, 9H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$), 0.12 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$), 0.04 (s, 3H, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_2$) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CDCl_3) $\delta = 211.20$ (q, C=O), 179.37 (q, CO_2H), 141.69 (q, 8-C), 139.80 (t, 17-C), 125.97 (t, 16-C), 115.08 (s, 1'-C), 97.95 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 91.81 (s, $-\text{OCH}_2\text{OCH}_3$), 89.86 (q, 14-C), 81.39 (t, 12-C), 71.82 (t, 11-C), 56.42 (p, $-\text{OCH}_3$), 55.48 (p, $-\text{OCH}_3$), 54.78 (q, 13-C), 48.26 (q,

Cyclohexyl), 45.71 (t, 9-C), 39.07 (s, Cyclohexyl), 38.08 (s, Cyclohexyl), 36.71 (s, 15-C), 35.61 (s, Cyclohexyl), 30.24 (s, Cyclohexyl), 26.17 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 18.67 (p, 2'-C), 18.14 (q, -SiC(CH₃)₃), -1.58 (p, -Si(CH₃)₂), -5.04 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₆O₈Si): berechnet 561.28542 [M+Na]⁺, gefunden 561.28499.

234b: $R_f = 0.45$ (EtOAc:Petrolether = 3:1; Essigsäure); $[\alpha]_D^{20} = -30.0$ ($c = 1.22$ in CHCl₃); **¹H NMR** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.58 - 5.53$ (m, 2H, 16-H, 17-H), 5.07 (s, 1H, 1'-H_a), 4.98 (s, 1H, 1'-H_b), 4.76 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.71 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.70 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.58 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.34 (dd, $J = 7.1, 3.2$ Hz, 1H, 11-H), 3.41 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.38 - 3.32 (m, 4H, -OCH₂OCH₃, 12-H), 3.28 (d, $J = 17.5$ Hz, 1H, 15-H), 2.81 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 9-H), 2.65 - 2.52 (m, 3H, 15-H, Cyclohexyl), 2.48 - 2.21 (m, 5H, Cyclohexyl), 2.05 - 1.94 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.12 (s, 3H, 2'-H), 0.85 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.16 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; **¹³C NMR** (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 211.25$ (q, C=O), 180.44 (q, CO₂H), 147.80* (q, 8-C), 138.67* (t, 17-C), 125.66 (t, 16-C), 109.07* (s, 1'-C), 97.88 (s, -OCH₂CH₃), 94.04 (s, -OCH₂CH₃), 89.28 (q, 14-C), 85.58 (t, 12-C), 72.87 (t, 11-C), 58.07* (q, 13-C), 55.98 (p, -OCH₃), 55.91 (p, -OCH₃), 52.70* (t, 9-C), 48.37* (q, Cyclohexyl), 41.08* (s, 15-C), 38.54 (s, Cyclohexyl), 38.25 (s, Cyclohexyl), 34.44 (s, Cyclohexyl), 29.93 (s, Cyclohexyl), 26.36 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 20.35* (p, 2'-C), 18.28 (q, -SiC(CH₃)₃), 1.24 (p, -Si(CH₃)₂), -2.07 (p, -Si(CH₃)₂) ppm. (* Peak aus HSQC und HMBC; im ¹³C-NMR nicht aufgelöst); **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₆O₈Si): berechnet 537.28892 [M-H]⁻, gefunden 537.28823.

1D-nOe-Kontakte (Carbonsäure 234a):

i. Einstrahlpunkt **1.18 ppm (2'-H)**, nOe-Kontakte zu:

15-H_b, -OCH₂OCH₃, 17-H, 12-H

ii. Einstrahlpunkt **3.25 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, Cyclohexyl (m)

iii. Einstrahlpunkt **3.57 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

17-H, -OCH₂OCH₃, 11-H, 2'-H (schwach)

iv. Einstrahlpunkt **4.15 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

-OCH₂OCH₃, 12-H, 9-H, Cyclohexyl (m)

1D-nOe-Kontakte (Carbonsäure 234b):

i. Einstrahlpunkt **4.34 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

-OCH₂OCH₃, Cyclohexyl-H (m)

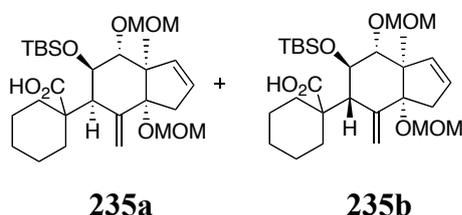
ii. Einstrahlpunkt **2.81 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

15-H, Cyclohexyl-H (m), 1'-H_b (schwach), 11-H (schwach), 16-H/17-H (schwach)

iii. Einstrahlpunkt **1.12 ppm (2'-H)**, nOe-Kontakte zu:

16-H/17-H (m), -OCH₂OCH₃ (schwach), 11-H (schwach)

Carbonsäuren **235a** und **235b**



Eine Mischung aus TMSCl (312 μ L, 2.46 mmol) und NEt₃ (312 μ L, 2.24 mmol) in Toluol (1 mL) wird bei 10 000 UpM für 5 min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand (1 mL) dieser zentrifugierten Mischung wird langsam zu einer Lösung des Allylestere **229** (64.5 mg, 0.12 mmol) in Toluol (4 mL) in einem SCHLENK-Kolben bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ getropft. Direkt danach wird LiHMDS (1 M Lösung in THF, 369 μ L, 369 μ mol) langsam hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt, dann graduell innerhalb von 6 h auf $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ erwärmt und im verschlossenen Kolben 43 h bei $65\text{ }^{\circ}\text{C}$ gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1 M HCl (10 mL) versetzt und 30 min bei Raumtemperatur gerührt. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 20 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingengt, um das Rohprodukt als Diastereomere ngemisch (*dr* ca. 1.7:1, aus ¹H-NMR Spektrum des Rohproduktes in CDCl₃ errechnet) zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 4:1; 0.1% Essigsäure) werden die Carbonsäuren **235a** und **235b** (61 mg, 95% Gesamtausbeute) als untrennbares Diastereomere ngemisch erhalten. Die Diastereomere wurde mit Hilfe einer präparativen HPLC (Gradient B) getrennt.

235a (*Hauptdiastereomer*): HPLC: $t_r = 25.7$ min; $R_f = 0.38$ (EtOAc:Petrolether = 1:3; Essigsäure); $[\alpha]_D^{25} = -7.7$ ($c = 1.13$ in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.45$ (ddd, $J = 5.9, 3.2, 1.6$ Hz, 1H, 16-H), 5.39 (s, 1H, 1'-H_a), 5.40 – 5.37 (m, 1H, 17-H), 5.33 (s, 1H, 1'-H_b), 4.73 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.67 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.63 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.42 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.21 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 11-H), 3.58 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H, 12-H), 3.44 (s, 3H, -OCH₃), 3.36 (s, 3H, -OCH₃), 3.07 (bs, 1H, 9-H), 2.78 (dd, $J = 16.1, 3.2$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.61 (ddd, $J = 16.1, 2.7, 1.6$ Hz, 1H, 15-H_b),

2.21 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.68 – 1.50 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.35- 1.27 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.18 (s, 3H, 2'-H), 1.17 – 1.12 (m, 1H, Cyclohexyl), 0.81 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.13 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 181.33$ (q, -CO₂H), 141.48 (q, 8-C), 140.01 (t, 17-C), 125.88 (t, 16-C), 115.09 (s, 1-C), 97.55 (s, -OCH₂OCH₃), 91.99 (s, -OCH₂OCH₃), 89.80 (q, 14-C), 81.16 (t, 12-C), 71.71 (t, 11-C), 56.47 (p, -OCH₃), 55.47 (p, -OCH₃), 54.76 (q, 13-C), 49.07 (q, Cyclohexyl), 46.22 (t, 9-C), 36.77 (s, 15-C), 35.39 (s, Cyclohexyl), 31.60 (s, Cyclohexyl), 26.25 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 26.22 (s, Cyclohexyl), 23.84 (s, Cyclohexyl), 22.74 (s, Cyclohexyl), 18.77 (p, 2'-C), 18.20 (q, -SiC(CH₃)₃), -1.57 (p, -Si(CH₃)₂), -4.97 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₈O₇Si): berechnet 547.30615 [M+Na]⁺, gefunden 547.30533.

235b (*Nebendiastereomer*): HPLC: $t_r = 27.6$ min; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.57 - 5.51$ (m, 2H, 16-H, 17-H), 5.07 (s, 1H, 1'-H_a), 5.01 (s, 1H, 1'-H_b), 4.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.71 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.71 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.57 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.39 (dd, $J = 7.1, 2.6$ Hz, 1H, 11-H), 3.40 (s, 3H, -OCH₃), 3.35 (s, 3H, -OCH₃), 3.33 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H, 12-H), 3.28 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.62 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H, 9-H), 2.58 (d, $J = 17.6$ Hz, 1H, 15-H_b), 2.25 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 2.02 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.71 – 1.47 (m, 6H, Cyclohexyl), 1.12 (s, 3H, 2'-H), 0.87 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.16 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.05 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) $\delta = 180.89$ (q, -CO₂H), 148.19* (q, 8-C), 139.00 (t, 17-C), 125.58 (t, 16-C), 111.44* (s, 1'-C), 97.58 (s, -OCH₂OCH₃), 94.10 (s, -OCH₂OCH₃), 89.35 (q, 14-C), 85.86 (t, 12-C), 72.95 (t, 11-C), 58.66 (q, 13-C), 55.92 (p, -OCH₃), 55.79 (p, -OCH₃), 52.54 (t, 9-C), 49.65 (q, Cyclohexyl), 41.56 (s, 15-C), 35.70 (s, Cyclohexyl), 32.19 (s, Cyclohexyl), 26.44 (p, 3C, SiC(CH₃)₃), 25.92 (s, Cyclohexyl), 23.82 (s, Cyclohexyl), 23.15 (s, Cyclohexyl), 21.00* (p, 2'-C), 18.30 (q, -SiC(CH₃)₃), 1.24 (p, -Si(CH₃)₂), -2.02 (p, -Si(CH₃)₂) ppm (* Peak aus HSQC und HMBC; im ¹³C-NMR nicht aufgelöst); **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₈O₇Si): berechnet 547.30615 [M+Na]⁺, gefunden 547.30548.

1D-nOe-Kontakte (Carbonsäure 235a):

i. Einstrahlpunkt **4.21 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:

-OCH₂OCH₃, 12-H, 9-H, Cyclohexyl (m)

ii. Einstrahlpunkt **3.58 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:

17-H, -OCH₂OCH₃, 11-H

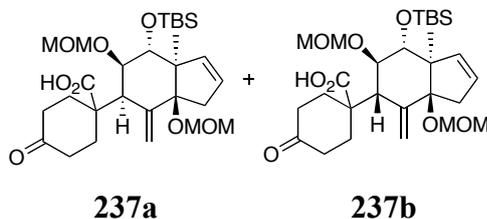
iii. Einstrahlpunkt **3.07 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:

11-H, Cyclohexyl (m)

iv. Einstrahlpunkt **1.18 ppm (2'-H)**, nOe-Kontakte zu:

12-H, 15-H_b, 17-H (schwach), -OCH₂OCH₃ (schwach)

Carbonsäuren **237a** und **237b**



Eine Mischung aus TMSCl (75 μ L, 0.59 mmol) und NEt₃ (75 μ L, 0.54 mmol) in Toluol (1 mL) wird bei 10 000 UpM für 5 min bei Raumtemperatur zentrifugiert. Der Überstand (1 mL) dieser zentrifugierten Mischung wird langsam zu einer Lösung des Allylesters **223** (16 mg, 30 μ mol) in Toluol (2 mL) in einem SCHLENK-Kolben bei -78 °C getropft. Direkt danach wird LiHMDS (1 M Lösung in THF, 89 μ L, 89 μ mol) langsam hinzuge tropft. Die Reaktionsmischung wird 1 h bei -78 °C gerührt, dann graduell innerhalb von 6 h auf 65 °C erwärmt und im verschlossenen Kolben 60 h bei 65 °C gerührt. Die Reaktionslösung wird dann auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1 M HCl (5 mL) versetzt und 1.5 h bei Raumtemperatur gerührt. Die beiden Phasen werden getrennt und die wässrige Phase wird mit EtOAc (2 x 10 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter wässriger NaCl-Lösung (20 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und im Vakuum eingedunstet, um das Rohprodukt als Diastereomerengemisch (*dr* ca. 1:2, aus ¹H-NMR Spektrum des Rohproduktes in CDCl₃ errechnet) zu erhalten. Nach säulenchromatographischer Reinigung (Petrolether/EtOAc 2:1; 0.1% Essigsäure) werden die Carbonsäuren **237a** und **237b** (14 mg, 88% Gesamtausbeute) als untrennbares Diastereomerengemisch erhalten. Die Diastereomere werden mit Hilfe einer präparativen HPLC (Gradient A) getrennt.

237a (*Nebendiastereomer*): HPLC: $t_r = 18.8$ min; $R_f = 0.26$ (EtOAc:Petrolether = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = -15.0$ ($c = 0.30$ in CHCl₃); ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.54 - 5.51$ (m, 1H, 16-H), 5.48 - 5.45 (m, 3H, 17-H, 1'-H_a, 1'-H_b), 4.72 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.61 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.60 - 4.59 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 3.94 - 3.91 (m, 2H, 11-H, 12-H), 3.38 (bs, 1H, 9-H), 3.37 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 3.34 (s, 3H, -OCH₂OCH₃), 2.81 (dd, $J = 16.0, 3.2$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.67 - 2.50 (m, 5H, 15-H_b, 4 x Cyclohexyl), 2.36 - 2.26 (m, 2H, 2 x Cyclohexyl), 1.90 (ddd, $J = 13.4, 13.4, 4.8$ Hz, 1H, Cyclohexyl), 1.86 - 1.80 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.15 (s, 3H, 2'-H), 0.91 (s, 9H, -Si(CH₃)₃), 0.10 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.08 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ¹H NMR (400 MHz,

C_6D_6) $\delta = 5.75$ (s, 1H, 1'-H_a), 5.51 (dd, $J = 6.1, 2.6$ Hz, 1H, 16-H), 5.45 – 5.41 (m, 1H, 17-H), 5.40 (s, 1H, 1'-H_b), 4.71 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.48 – 4.42 (m, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.01 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H, 12-H), 3.94 (bd, $J = 2.7$ Hz, 1H, 11-H), 3.49 (bs, 1H, 9-H), 3.25 (s, 3H, -OCH₃), 3.07 (s, 3H, -OCH₃), 2.79 (dd, $J = 16.0, 2.6$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.73 – 2.58 (m, 4H, 15-H_b, Cyclohexyl), 2.49 – 2.28 (m, 3H, Cyclohexyl), 2.00 – 1.74 (m, 2H, Cyclohexyl), 1.30 (s, 3H, 2'-H), 1.00 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.29 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.11 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 211.16$ (q, C=O), 178.59 (q, CO₂H), 141.52 (q, 8-C), 139.36 (t, 17-C), 126.31 (t, 16-C), 114.88 (s, 1'-C), 97.61 (s, -OCH₂OCH₃), 92.08 (s, -OCH₂OCH₃), 89.17 (q, 14-C), 80.12 (t, 11-C), 72.22 (t, 12-C), 57.23 (p, -OCH₂OCH₃), 55.70 (p, -OCH₂OCH₃), 55.21 (q, 13-C), 47.13 (q, Cyclohexyl), 44.61 (t, 9-C), 38.38, 37.99 (s, 3C, Cyclohexyl), 36.90 (s, 15-C), 33.95 (s, Cyclohexyl), 26.15 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 19.63 (p, 2'-C), 18.25 (q, -SiC(CH₃)₃), -3.73 (p, -Si(CH₃)₂), -4.59 (p, -Si(CH₃)₂) ppm; **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₆O₈Si): berechnet für [M+H]⁺: 539.30347, gefunden: 539.30287.

237b (*Hauptdiastereomer*): HPLC: $t_r = 22.4$ min; $R_f = 0.31$ (EtOAc:Petrolether = 2:1); $[\alpha]_D^{RT} = -7.5$ ($c = 1.0$ in CHCl₃); 1H NMR (600 MHz, CDCl₃) $\delta = 5.60 - 5.58$ (m, 1H, 16-H), 5.51 (bd, $J = 5.7$ Hz, 1H, 17-H), 5.08 (s, 1H, 1'-H_a), 5.05 (s, 1H, 1'-H_b), 4.82 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.62 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H, -OCH₂OCH₃), 4.59 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H, -OCH₂OCH₃), 4.01 (dd, $J = 8.9, 7.2$ Hz, 1H, 11-H), 3.37 (s, 3H, -OCH₃), 3.38 - 3.37 (m, 1H, 12-H), 3.35 (s, 3H, -OCH₃), 3.16 (d, $J = 16.9$ Hz, 1H, 15-H_a), 2.81 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H, 9-H), 2.56 – 2.42 (m, 5H, 4 x Cyclohexyl, 15-H_b), 2.40 – 2.27 (m, 3H, 3 x Cyclohexyl), 2.14 – 2.05 (m, 1H, Cyclohexyl), 1.07 (s, 3H, 2'-H), 0.87 (s, 9H, -SiC(CH₃)₃), 0.06 (s, 3H, -Si(CH₃)₂), 0.02 (s, 3H, -Si(CH₃)₂) ppm; ^{13}C NMR (151 MHz, CDCl₃) $\delta = 211.68$ (q, C=O), 178.61* (q, CO₂H), 145.63* (q, 8-C), 137.42* (t, 17-C), 126.25 (t, 16-C), 116.07* (s, 1'-C), 98.82* (s, -OCH₂OCH₃), 93.85 (s, -OCH₂OCH₃), 89.22 (q, 14-C), 78.00* (t, 12-C), 66.48 (t, 11-C), 58.19* (q, 13-C), 56.80 (p, -OCH₃), 55.84 (p, -OCH₃), 49.27* (q, Cyclohexyl), 49.11* (t, 9-C), 39.11, 38.72 (s, 3C, Cyclohexyl, 15-C), 33.48 (s, Cyclohexyl), 30.25 (s, Cyclohexyl), 26.19 (p, 3C, -SiC(CH₃)₃), 22.91 (p, 2'-C), 18.31 (q, -SiC(CH₃)₃), -3.50 (p, 2C, -Si(CH₃)₂) ppm (* Peak aus HSQC und HMBC; im ^{13}C -NMR nicht aufgelöst); **HRMS-ESI** (C₂₈H₄₆O₈Si): berechnet für [M+H]⁺: 539.30347, gefunden: 539.30287.

1D-nOe-Kontakte (Carbonsäure 237a; CDCl₃):

i. Einstrahlpunkt **3.94 – 3.91 ppm (m, 11-H/ 12-H)**, nOe-Kontakte zu:
-OCH₂OCH₃, 17-H, 9-H

ii. Einstrahlpunkt **1.15 ppm (2'-H)**, nOe-Kontakte zu:
11-H/12-H, 15-H_b

1D-nOe-Kontakte (Carbonsäure 237a; C₆D₆):

i. Einstrahlpunkt **3.94 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:
9-H (schwach)

ii. Einstrahlpunkt **4.01 ppm (12-H)**, nOe-Kontakte zu:
-OCH₂OCH₃ (schwach)

iii. Einstrahlpunkt **3.49 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:
kein Kontakt

1D-nOe-Kontakte (Carbonsäure 237b):

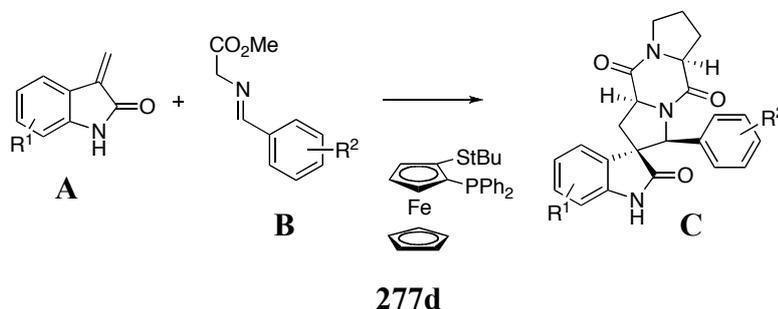
i. Einstrahlpunkt **1.07 ppm (2'-H)**, nOe-Kontakte zu:
11-H, 17-H

ii. Einstrahlpunkt **4.01 ppm (11-H)**, nOe-Kontakte zu:
-OCH₂OCH₃, 2'-H

iii. Einstrahlpunkt **2.81 ppm (9-H)**, nOe-Kontakte zu:
kein Kontakt

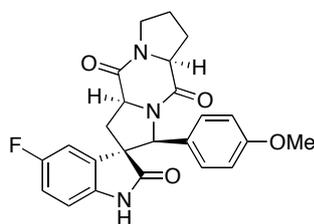
10.2.2 Versuchsbeschreibungen zu der Biologie-orientierten Synthese von Spirotryprostatin A Analoga

Generelle Vorschrift für die Eintopf-Synthese der Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek



Eine Lösung von Iminoester **A** (1 Äq.), (*Rp*)-2-(*tert*-Butylthio)-1-(diphenylphosphin)ferrocen **277d** (5 mol%) und Tetrakis(acetonitril)kupfer(I)-hexafluorophosphat (5 mol%) in CH₂Cl₂ (0.1 M) wird bei 0 °C unter Argon mit Triethylamin (1.1 Äq.) und 3-Methylenoxindol **B** (1.5 Äq.) versetzt. Die Reaktionsmischung wird 30 min bei 0 °C und dann 2 h bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von (*L*)-FmocProCl in CH₂Cl₂ (0.14 M, 1.05 Äq.) wird zu der Reaktionsmischung getropft. Nachdem die Reaktionsmischung 3 h bei Raumtemperatur gerührt wurde, erfolgt die Zugabe von Piperidin (25 Äq.). Die Reaktionsmischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann im Vakuum konzentriert. Säulenchromatographische Reinigung liefert das Reinprodukt **C**.

(2*R*,3*S*,5*aS*,10*aS*)-5'-Fluor-3-(4-methoxyphenyl)-5*a*,6,7,8-tetrahydro-1*H*,5*H*-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin-2,3'-indol]-2',5,10(1'*H*,10*aH*)-trion **278**



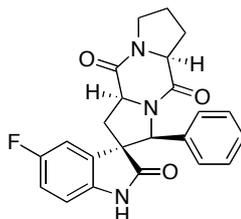
278

Spirooxindol **278** wird gemäß der *generellen Vorschrift für die Eintopf-Synthese einer Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek* dargestellt (60% Ausbeute).

$[\alpha]_D^{RT} = -270.5$ (DMSO, $c = 0.5$); ¹H NMR (400 MHz, DMSO) $\delta = 10.35$ (s, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.7, 2.5$ Hz, 1H), 7.08 (td, $J = 9.6, 2.5$ Hz, 1H), 6.83 (dd, $J = 8.5, 4.5$ Hz, 1H), 6.76 (s, 4H), 5.05 (dd, $J = 10.0, 7.9$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.66 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 3.51 – 3.39 (m, 1H), 2.63 (dd, $J = 13.0, 10.6$ Hz, 1H), 2.24 – 2.08 (m, 2H), 1.99

– 1.78 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ = 174.44, 167.31, 166.21, 158.41, 158.34 (d, J = 238.7 Hz), 137.12, 135.42 (d, J = 8.2 Hz), 129.35, 127.34, 114.61 (d, J = 23.9 Hz), 113.14, 111.21 (d, J = 24.5 Hz), 110.20 (d, J = 8.2 Hz), 68.04, 60.47, 58.69, 56.85, 54.93, 44.86, 33.05, 26.84, 23.39 ppm; FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3321, 2936, 2894, 1729, 1647, 1611, 1511, 1485, 1455, 1427, 1302, 1285, 1243, 1224, 1172, 1137, 1031 cm^{-1} ; HRMS-ESI ($\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}_3\text{F}$): berechnet 436.16671 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 436.16626.

(2R,3S,5aS,10aS)-5'-Fluor-3-phenyl-5a,6,7,8-tetrahydro-1H,5H-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-d]pyrazin-2,3'-indol]-2',5,10(1'H,10aH)-trion 279

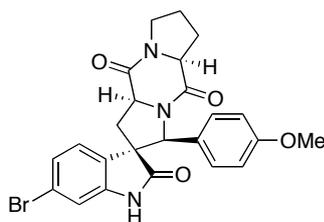


279

Spirooxindol **279** wird gemäß der *generellen Vorschrift für die Eintopf-Synthese einer Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek* dargestellt (63% Ausbeute).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$ = – 158.5 (DMSO, c = 1.00); ^1H NMR (500 MHz, DMSO) δ = 10.40 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.26 – 7.18 (m, 3H), 7.12 (td, J = 9.3, 2.5 Hz, 1H), 6.89 – 6.84 (m, 3H), 5.11 (dd, J = 10.4, 7.7 Hz, 1H), 4.99 (s, 1H), 4.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 3.61 (dt, J = 14.5, 7.2 Hz, 1H), 3.52 – 3.45 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 13.1, 10.4 Hz, 1H), 2.23 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 2.20 – 2.13 (m, 1H), 2.01 – 1.83 (m, 3H) ppm; ^{13}C NMR (126 MHz, DMSO) δ = 174.27, 167.33, 166.10, 158.30 (d, J = 237.0 Hz), 137.29, 137.05, 135.35 (d, J = 8.8 Hz), 127.69, 127.24, 114.61 (d, J = 23.0 Hz), 111.18 (d, J = 24.9 Hz), 110.19 (d, J = 6.5 Hz), 68.39, 60.42, 58.74, 56.82, 44.81, 33.18, 26.78, 23.33 ppm; FT-IR: $\tilde{\nu}$ = 3296, 2926, 2854, 1731, 1656, 1488, 1458, 1425, 1301, 1272, 1224, 1180, 1139, 1030, 977 cm^{-1} ; HRMS-ESI ($\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{FN}_3\text{O}_3$): berechnet 406.15615 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 406.15592.

(2R,3S,5aS,10aS)-6'-Brom-3-(4-methoxyphenyl)-5a,6,7,8-tetrahydro-1H,5H-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin-2,3'-indol]-2',5,10(1'*H*,10a*H*)-trion **280**

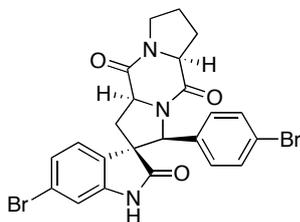


280

Spirooxindol **280** wird gemäß der *generellen Vorschrift für die Eintopf-Synthese einer Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek* dargestellt (55% Ausbeute).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -215.2$ (CHCl_3 , $c = 0.5$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) $\delta = 10.49$ (s, 1H), 7.46 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.76 (s, 4H), 5.02 (dd, $J = 10.4, 7.5$ Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.61 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 – 3.52 (m, 1H), 3.49 – 3.40 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.1, 10.5$ Hz, 1H), 2.22 – 2.09 (m, 2H), 1.98 – 1.79 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, DMSO) $\delta = 174.35, 167.19, 166.16, 158.42, 142.73, 133.21, 129.24, 127.39, 124.93, 124.27, 121.09, 113.15, 112.34, 67.94, 60.46, 58.78, 56.11, 54.93, 44.85, 33.05, 26.86, 23.38$ ppm; **FT-IR**: $\tilde{\nu} = 3252, 2923, 2851, 1733, 1655, 1610, 1512, 1482, 1448, 1418, 1326, 1303, 1245, 1210, 1174, 1117, 1035$.

(2R,3S,5aS,10aS)-6'-Brom-3-(4-bromphenyl)-5a,6,7,8-tetrahydro-1H,5H-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin-2,3'-indol]-2',5,10(1'*H*,10a*H*)-trion **281**



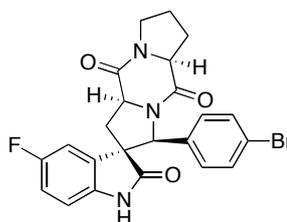
281

Spirooxindol **281** wird gemäß der *generellen Vorschrift für die Eintopf-Synthese einer Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek* dargestellt (21% Ausbeute).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}} = -184.6$ (CHCl_3 , $c = 0.65$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) $\delta = 10.57$ (s, 1H), 7.51 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 5.07 (dd, $J = 10.2, 7.7$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.64 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.65 – 3.56 (m, 1H), 3.51 – 3.44 (m, 1H), 2.60 (dd, $J = 13.2, 10.2$ Hz, 1H), 2.24 (dd, $J = 13.2, 7.7$ Hz, 1H), 2.22 – 2.13 (m, 1H), 2.00 – 1.83 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) $\delta = 174.30, 167.26, 165.89, 142.68, 136.74, 132.87, 130.61, 124.96, 124.33, 121.17$,

120.40, 112.39, 67.49, 60.36, 58.85, 55.94, 44.80, 33.46, 26.81, 23.27 ppm; **FT-IR**: $\tilde{\nu}$ = 3064, 2926, 2852, 1723, 1650, 1611, 1483, 1452, 1409, 1328, 1301, 1273, 1261, 1216, 1155, 1117, 1069, 1025, 1008 cm^{-1} ; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}^{79}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_3$): berechnet 543.98659, gefunden 543.98625; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}^{81}\text{Br}_2\text{N}_3\text{O}_3$): berechnet 547.98250 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 547.98191.

(2R,3S,5aS,10aS)-3-(4-Bromphenyl)-5'-fluor-5a,6,7,8-tetrahydro-1H,5H-spiro[dipyrrolo[1,2-*a*:1',2'-*d*]pyrazin-2,3'-indol]-2',5,10(1'H,10aH)-trion 283



283

Spirooxindol **283** wird gemäß der *generellen Vorschrift für die Eintopf-Synthese einer Spirotryprostatin A inspirierten Verbindungsbibliothek* dargestellt (18% Ausbeute).

$[\alpha]_{\text{D}}^{\text{RT}}$ = -143.3 (DMSO, $c = 0.63$); $^1\text{H NMR}$ (500 MHz, DMSO) δ = 10.43 (s, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 2.1$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.14 – 7.08 (m, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 3H), 5.09 (dd, $J = 10.1, 7.9$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.68 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.64 – 3.56 (m, 1H), 3.51 – 3.43 (m, 1H), 2.61 (dd, $J = 13.1, 10.1$ Hz, 1H), 2.25 (dd, $J = 13.1, 7.9$ Hz, 1H), 2.21 – 2.13 (m, 1H), 2.05 – 1.83 (m, 3H) ppm; $^{13}\text{C NMR}$ (126 MHz, DMSO) δ = 174.39, 167.38, 165.95, 158.33 (d, $J = 236.3$ Hz), 137.07, 136.84, 135.07 (d, $J = 8.3$ Hz), 130.61, 129.61, 120.38, 114.70 (d, $J = 23.5$ Hz), 111.25 (d, $J = 24.8$ Hz), 110.28 (d, $J = 8.2$ Hz), 67.60, 60.39, 58.78, 56.66, 44.81, 33.48, 26.80, 23.29 ppm; **FT-IR**: $\tilde{\nu}$ = 3293, 2924, 2854, 1727, 1650, 1486, 1457, 1427, 1299, 1218, 1174, 1136, 1105, 1071, 1008 cm^{-1} ; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}^{79}\text{BrFN}_3\text{O}_3$): berechnet 484.06666 $[\text{M}+\text{H}]^+$ $\text{C}_{23}\text{H}_{19}^{79}\text{BrFN}_3\text{O}_3$, gefunden 484.06546; **HRMS-ESI** ($\text{C}_{23}\text{H}_{19}^{81}\text{BrFN}_3\text{O}_3$): berechnet 486.06461 $[\text{M}+\text{H}]^+$, gefunden 486.06327.

10.3 Kristallographische Daten der Verbindung 188

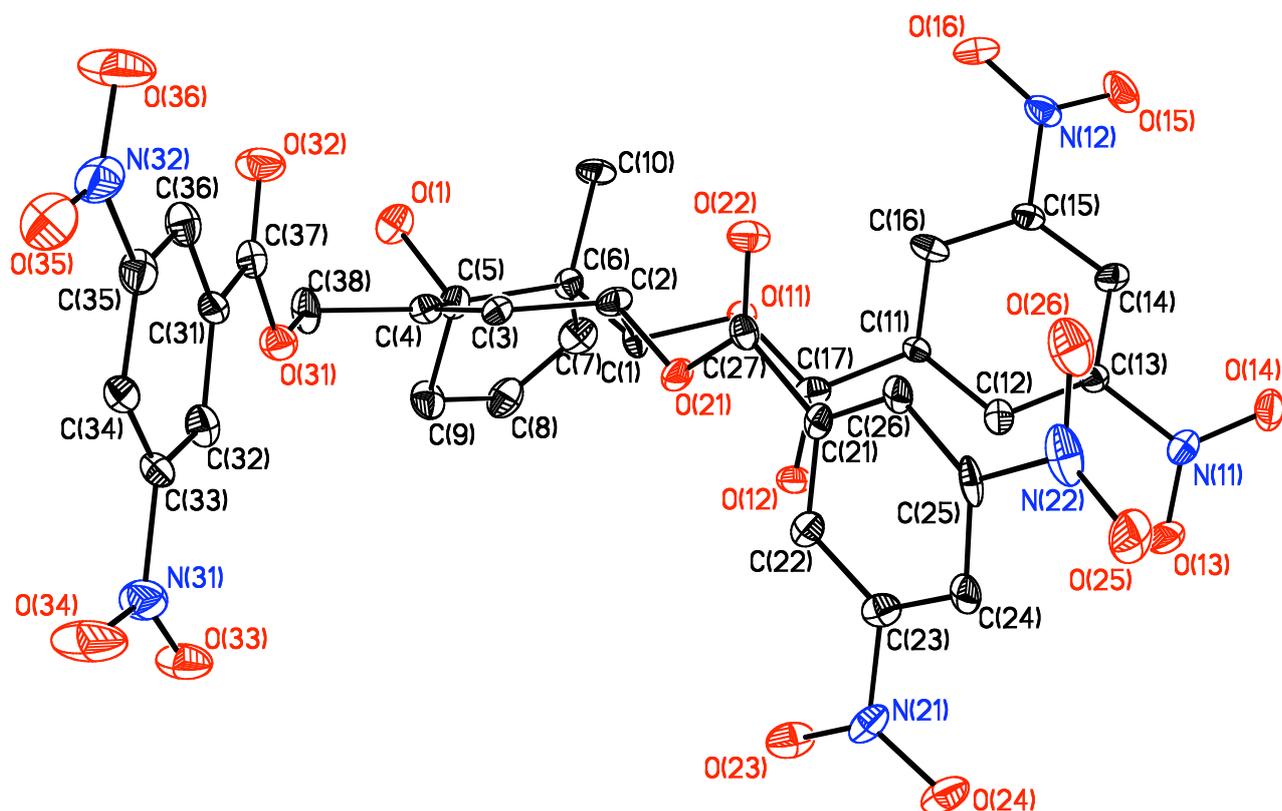


Abbildung 49 Röntgenstruktur der Verbindung 188.

Kristalldaten und Strukturverfeinerung für Verbindung 188^[168]:

Identifizierungscode	ox0741
Empirische Formel	$C_{35.50}H_{26}N_6O_{19}$
Formel-Einheit	$C_{32}H_{22}N_6O_{19}, 0.5 C_7H_8$
Formelgewicht	840.62
Temperatur	173(1) K
Wellenlänge	0.71073 Å
Kristallsystem, Raumgruppe	Orthorhombisch, P2(1)2(1)2(1)
Gitterkonstanten	a = 6.7087(4) Å alpha = 90° b = 20.4387(16) Å beta = 90° c = 26.4757(18) Å gamma = 90°
Volumen	3630.3(4) Å ³

Z	4
berechnete Dichte	1.538 Mg/m ³
Absorptionskoeffizient	0.128 mm ⁻¹
F(000)	1732
Kristallgröße	0.48 x 0.22 x 0.20 mm ³
θ -Grenzen für Datensammlung	2.14 bis 25.50°
Indexbereich	$-8 \leq h \leq 4, -18 \leq k \leq 24, -32 \leq l \leq 31$
Reflexe (collected / unique)	11777 / 6628 [R(int) = 0.0414]
Reflexe mit $I > 2\sigma(I)$	4218
Vollständigkeit für $2\theta = 25.50^\circ$	99.3%
Absorptionskorrektur	Semi-empirical from equivalents
Max. und min. Transmission	1.00 und 0.703
Verfeinerungsmethode Daten / Einschränkungen / Parameter	Vollmatrix, kleinste Fehlerquadrate auf F ² 6628 / 0 / 540
Goodness-of-fit auf F ²	0.919
Engültige R-Indizes [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0498, wR2 = 0.1100
R-Werte (alle Daten)	R1 = 0.0786, wR2 = 0.1152
Absolute Strukturparameter	-0.3(11)
Max. shift/esd	0.001
Restelektronendichte	0.371 und -0.229 e.Å ⁻³

Atomkoordinaten ($\times 10^4$) und äquivalente isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 188; U(eq) wird berechnet als ein Drittel der Spur des orthogonalisierten U_{ij} -Tensors:

	x	y	z	U (eq)
O (1)	453 (4)	5674 (1)	4609 (1)	37 (1)
C (1)	4082 (6)	5984 (2)	5653 (1)	26 (1)
C (2)	2647 (6)	5729 (2)	6041 (1)	26 (1)
C (3)	1507 (5)	5163 (2)	5847 (1)	26 (1)
C (4)	1203 (5)	5064 (2)	5359 (1)	23 (1)
C (5)	2043 (5)	5503 (2)	4953 (1)	26 (1)
C (6)	3067 (5)	6139 (2)	5148 (1)	25 (1)
C (7)	4617 (6)	6248 (2)	4747 (1)	38 (1)
C (8)	4954 (7)	5724 (2)	4474 (1)	42 (1)
C (9)	3641 (6)	5168 (2)	4626 (1)	37 (1)
C (10)	1610 (6)	6713 (2)	5202 (1)	36 (1)
O (11)	4931 (4)	6589 (1)	5847 (1)	31 (1)
O (12)	7850 (4)	6105 (1)	6057 (1)	43 (1)
O (13)	12634 (4)	7505 (1)	6991 (1)	41 (1)
O (14)	11696 (4)	8453 (1)	7269 (1)	42 (1)
O (15)	5915 (5)	9440 (1)	6504 (1)	57 (1)
O (16)	3491 (4)	8794 (1)	6284 (1)	43 (1)
N (11)	11451 (5)	7953 (2)	7020 (1)	34 (1)
N (12)	5230 (6)	8898 (2)	6408 (1)	37 (1)
C (11)	7283 (5)	7221 (2)	6275 (1)	25 (1)
C (12)	9070 (5)	7285 (2)	6538 (1)	26 (1)
C (13)	9546 (5)	7882 (2)	6741 (1)	25 (1)
C (14)	8345 (6)	8422 (2)	6701 (1)	27 (1)
C (15)	6572 (5)	8340 (2)	6447 (1)	24 (1)
C (16)	6014 (6)	7750 (2)	6235 (1)	26 (1)
C (17)	6785 (5)	6571 (2)	6052 (1)	30 (1)
O (21)	3876 (4)	5525 (1)	6469 (1)	30 (1)
O (22)	1915 (4)	6027 (1)	7036 (1)	35 (1)
O (23)	9949 (4)	4525 (1)	6896 (1)	40 (1)
O (24)	11373 (4)	4705 (1)	7619 (1)	44 (1)
O (25)	7286 (5)	5561 (1)	8973 (1)	52 (1)
O (26)	4437 (5)	6012 (2)	8799 (1)	52 (1)
N (21)	9926 (5)	4743 (2)	7323 (1)	33 (1)
N (22)	6006 (7)	5721 (2)	8677 (1)	43 (1)
C (21)	4984 (5)	5561 (2)	7296 (1)	22 (1)
C (22)	6692 (6)	5234 (2)	7140 (1)	28 (1)
C (23)	8143 (6)	5096 (2)	7495 (1)	27 (1)
C (24)	7973 (6)	5251 (2)	7995 (1)	30 (1)
C (25)	6243 (7)	5573 (2)	8140 (1)	31 (1)
C (26)	4755 (6)	5716 (2)	7801 (1)	25 (1)
C (27)	3405 (6)	5733 (2)	6935 (1)	25 (1)
O (31)	-435 (4)	4024 (1)	5550 (1)	33 (1)
O (32)	-3403 (4)	4482 (1)	5732 (1)	47 (1)
O (33)	1732 (4)	2050 (1)	6343 (1)	48 (1)
O (34)	-285 (5)	1500 (2)	6814 (1)	72 (1)
O (35)	-6479 (5)	2424 (2)	7341 (1)	52 (1)
O (36)	-7421 (5)	3364 (2)	7048 (1)	75 (1)
N (31)	132 (5)	1981 (2)	6562 (1)	41 (1)
N (32)	-6240 (5)	2913 (2)	7076 (1)	45 (1)
C (31)	-2420 (5)	3503 (2)	6154 (1)	28 (1)
C (32)	-1003 (6)	3015 (2)	6193 (1)	30 (1)
C (33)	-1330 (6)	2498 (2)	6521 (1)	30 (1)
C (34)	-3058 (6)	2457 (2)	6809 (1)	33 (1)
C (35)	-4404 (6)	2951 (2)	6765 (1)	34 (1)
C (36)	-4153 (6)	3472 (2)	6446 (1)	33 (1)
C (37)	-2197 (7)	4065 (2)	5793 (1)	35 (1)
C (38)	-52 (6)	4511 (2)	5163 (1)	35 (1)
C (41)	4453 (18)	3090 (6)	5084 (5)	39 (3)
C (42)	4507 (18)	2507 (7)	5355 (5)	65 (5)
C (43)	6190 (20)	2110 (6)	5334 (5)	45 (3)
C (44)	7813 (18)	2295 (7)	5042 (6)	97 (7)
C (45)	7759 (19)	2878 (7)	4771 (5)	55 (4)
C (46)	6080 (20)	3275 (6)	4792 (5)	67 (5)
C (47)	3720 (50)	3229 (15)	5115 (11)	101 (6)
C (41')	673 (17)	2219 (6)	4908 (5)	39 (3)
C (42')	937 (18)	2794 (6)	4636 (5)	65 (5)
C (43')	2706 (19)	3144 (5)	4681 (5)	45 (3)
C (44')	4211 (16)	2917 (6)	4996 (4)	97 (7)
C (45')	3947 (19)	2342 (7)	5268 (5)	55 (4)
C (46')	2180 (20)	1992 (6)	5223 (5)	67 (5)
C (47')	4839 (18)	3143 (7)	4883 (5)	101 (6)

Bindungslängen [Å] und Winkel [°] für Verbindung 188:

O (1) -C (5)	1.447 (4)
C (1) -O (11)	1.456 (4)
C (1) -C (2)	1.501 (5)
C (1) -C (6)	1.533 (5)
C (2) -O (21)	1.463 (4)
C (2) -C (3)	1.479 (5)
C (3) -C (4)	1.321 (4)
C (4) -C (38)	1.502 (5)
C (4) -C (5)	1.509 (5)
C (5) -C (9)	1.539 (5)
C (5) -C (6)	1.558 (5)
C (6) -C (7)	1.503 (5)
C (6) -C (10)	1.534 (5)
C (7) -C (8)	1.311 (5)
C (8) -C (9)	1.492 (5)
O (11) -C (17)	1.357 (4)
O (12) -C (17)	1.191 (4)
O (13) -N (11)	1.215 (4)
O (14) -N (11)	1.227 (4)
O (15) -N (12)	1.225 (4)
O (16) -N (12)	1.230 (4)
N (11) -C (13)	1.482 (5)
N (12) -C (15)	1.458 (5)
C (11) -C (16)	1.380 (5)
C (11) -C (12)	1.392 (5)
C (11) -C (17)	1.492 (5)
C (12) -C (13)	1.371 (5)
C (13) -C (14)	1.370 (5)
C (14) -C (15)	1.376 (5)
C (15) -C (16)	1.381 (5)
O (21) -C (27)	1.340 (4)
O (22) -C (27)	1.197 (4)
O (23) -N (21)	1.216 (4)
O (24) -N (21)	1.250 (4)
O (25) -N (22)	1.209 (4)
O (26) -N (22)	1.251 (5)
N (21) -C (23)	1.470 (5)
N (22) -C (25)	1.463 (5)
C (21) -C (26)	1.380 (4)
C (21) -C (22)	1.389 (5)
C (21) -C (27)	1.471 (5)
C (22) -C (23)	1.381 (5)
C (23) -C (24)	1.365 (5)
C (24) -C (25)	1.388 (5)
C (25) -C (26)	1.374 (5)
O (31) -C (37)	1.349 (5)
O (31) -C (38)	1.451 (4)
O (32) -C (37)	1.187 (5)
O (33) -N (31)	1.228 (4)
O (34) -N (31)	1.219 (4)
O (35) -N (32)	1.231 (4)
O (36) -N (32)	1.217 (4)
N (31) -C (33)	1.446 (5)
N (32) -C (35)	1.485 (5)
C (31) -C (32)	1.380 (5)
C (31) -C (36)	1.398 (5)
C (31) -C (37)	1.502 (5)
C (32) -C (33)	1.386 (5)
C (33) -C (34)	1.391 (5)
C (34) -C (35)	1.359 (5)
C (35) -C (36)	1.369 (5)
O (11) -C (1) -C (2)	107.7 (3)
O (11) -C (1) -C (6)	107.9 (3)
C (2) -C (1) -C (6)	112.6 (3)
O (21) -C (2) -C (3)	109.8 (3)
O (21) -C (2) -C (1)	105.6 (3)
C (3) -C (2) -C (1)	111.5 (3)
C (4) -C (3) -C (2)	122.6 (3)
C (3) -C (4) -C (38)	122.5 (3)
C (3) -C (4) -C (5)	123.2 (3)
C (38) -C (4) -C (5)	114.2 (3)
O (1) -C (5) -C (4)	108.5 (3)
O (1) -C (5) -C (9)	105.4 (3)
C (4) -C (5) -C (9)	113.4 (3)
O (1) -C (5) -C (6)	109.4 (3)
C (4) -C (5) -C (6)	115.1 (3)

C (9) -C (5) -C (6)	104.5 (3)
C (7) -C (6) -C (1)	109.8 (3)
C (7) -C (6) -C (10)	113.2 (3)
C (1) -C (6) -C (10)	111.0 (3)
C (7) -C (6) -C (5)	101.2 (3)
C (1) -C (6) -C (5)	108.2 (3)
C (10) -C (6) -C (5)	112.8 (3)
C (8) -C (7) -C (6)	112.8 (4)
C (7) -C (8) -C (9)	111.8 (4)
C (8) -C (9) -C (5)	103.0 (3)
C (17) -O (11) -C (1)	118.5 (3)
O (13) -N (11) -O (14)	125.0 (3)
O (13) -N (11) -C (13)	117.2 (3)
O (14) -N (11) -C (13)	117.7 (3)
O (15) -N (12) -O (16)	124.6 (3)
O (15) -N (12) -C (15)	117.5 (4)
O (16) -N (12) -C (15)	117.9 (3)
C (16) -C (11) -C (12)	119.7 (3)
C (16) -C (11) -C (17)	121.9 (3)
C (12) -C (11) -C (17)	118.4 (3)
C (13) -C (12) -C (11)	118.7 (3)
C (14) -C (13) -C (12)	123.3 (3)
C (14) -C (13) -N (11)	117.8 (3)
C (12) -C (13) -N (11)	118.9 (3)
C (13) -C (14) -C (15)	116.6 (3)
C (14) -C (15) -C (16)	122.6 (3)
C (14) -C (15) -N (12)	118.2 (3)
C (16) -C (15) -N (12)	119.2 (3)
C (11) -C (16) -C (15)	119.0 (3)
O (12) -C (17) -O (11)	125.2 (3)
O (12) -C (17) -C (11)	124.9 (3)
O (11) -C (17) -C (11)	109.9 (3)
C (27) -O (21) -C (2)	119.4 (3)
O (23) -N (21) -O (24)	123.5 (3)
O (23) -N (21) -C (23)	118.6 (3)
O (24) -N (21) -C (23)	117.9 (3)
O (25) -N (22) -O (26)	124.0 (3)
O (25) -N (22) -C (25)	119.8 (4)
O (26) -N (22) -C (25)	116.2 (4)
C (26) -C (21) -C (22)	119.3 (3)
C (26) -C (21) -C (27)	119.7 (3)
C (22) -C (21) -C (27)	121.0 (3)
C (23) -C (22) -C (21)	118.5 (3)
C (24) -C (23) -C (22)	123.5 (4)
C (24) -C (23) -N (21)	118.8 (3)
C (22) -C (23) -N (21)	117.6 (3)
C (23) -C (24) -C (25)	116.6 (3)
C (26) -C (25) -C (24)	121.8 (3)
C (26) -C (25) -N (22)	120.8 (4)
C (24) -C (25) -N (22)	117.3 (4)
C (25) -C (26) -C (21)	120.1 (3)
O (22) -C (27) -O (21)	124.2 (3)
O (22) -C (27) -C (21)	125.1 (3)
O (21) -C (27) -C (21)	110.7 (3)
C (37) -O (31) -C (38)	116.7 (3)
O (34) -N (31) -O (33)	123.5 (4)
O (34) -N (31) -C (33)	118.3 (4)
O (33) -N (31) -C (33)	118.2 (3)
O (36) -N (32) -O (35)	124.4 (4)
O (36) -N (32) -C (35)	117.8 (4)
O (35) -N (32) -C (35)	117.8 (4)
C (32) -C (31) -C (36)	120.0 (3)
C (32) -C (31) -C (37)	122.1 (3)
C (36) -C (31) -C (37)	117.9 (3)
C (31) -C (32) -C (33)	119.2 (4)
C (32) -C (33) -C (34)	121.5 (4)
C (32) -C (33) -N (31)	119.9 (4)
C (34) -C (33) -N (31)	118.7 (3)
C (35) -C (34) -C (33)	117.5 (4)
C (34) -C (35) -C (36)	123.3 (4)
C (34) -C (35) -N (32)	117.6 (3)
C (36) -C (35) -N (32)	119.0 (4)
C (35) -C (36) -C (31)	118.5 (4)
O (32) -C (37) -O (31)	125.3 (4)
O (32) -C (37) -C (31)	124.7 (4)
O (31) -C (37) -C (31)	110.1 (3)
O (31) -C (38) -C (4)	111.9 (3)

Anisotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 188; der anisotrope Auslenkungsfaktor-Exponent hat die Form: $-2\pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$:

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
O (1)	41 (2)	46 (2)	25 (1)	9 (1)	-7 (1)	-3 (1)
C (1)	32 (2)	14 (2)	34 (2)	-4 (1)	-1 (2)	-2 (2)
C (2)	26 (2)	28 (2)	23 (2)	1 (2)	-3 (2)	10 (2)
C (3)	23 (2)	28 (2)	27 (2)	6 (1)	2 (2)	5 (2)
C (4)	25 (2)	17 (2)	27 (2)	5 (1)	-1 (2)	2 (2)
C (5)	29 (2)	26 (2)	22 (2)	3 (1)	-4 (2)	-3 (2)
C (6)	23 (2)	22 (2)	32 (2)	2 (2)	0 (2)	-2 (2)
C (7)	43 (3)	36 (3)	35 (2)	9 (2)	-1 (2)	-4 (2)
C (8)	35 (3)	59 (3)	31 (2)	4 (2)	11 (2)	-5 (2)
C (9)	40 (2)	43 (3)	27 (2)	-6 (2)	3 (2)	0 (2)
C (10)	36 (2)	31 (2)	41 (2)	6 (2)	-6 (2)	6 (2)
O (11)	24 (1)	21 (1)	48 (2)	-5 (1)	-8 (1)	-1 (1)
O (12)	21 (1)	29 (2)	79 (2)	-15 (1)	-5 (2)	4 (1)
O (13)	28 (2)	42 (2)	55 (2)	1 (1)	-7 (1)	4 (1)
O (14)	42 (2)	43 (2)	40 (2)	-10 (1)	-7 (1)	-8 (2)
O (15)	91 (3)	30 (2)	51 (2)	-14 (1)	-29 (2)	26 (2)
O (16)	32 (2)	50 (2)	47 (2)	15 (1)	5 (2)	16 (2)
N (11)	32 (2)	39 (2)	29 (2)	1 (2)	-5 (2)	-5 (2)
N (12)	57 (3)	31 (2)	21 (2)	-1 (1)	-1 (2)	12 (2)
C (11)	24 (2)	23 (2)	29 (2)	-1 (2)	3 (2)	4 (2)
C (12)	23 (2)	22 (2)	32 (2)	1 (2)	2 (2)	-1 (2)
C (13)	23 (2)	26 (2)	26 (2)	2 (2)	1 (2)	2 (2)
C (14)	39 (2)	19 (2)	24 (2)	1 (1)	0 (2)	2 (2)
C (15)	25 (2)	26 (2)	22 (2)	1 (1)	2 (2)	8 (2)
C (16)	24 (2)	32 (2)	24 (2)	1 (2)	1 (2)	6 (2)
C (17)	21 (2)	30 (2)	38 (2)	-1 (2)	1 (2)	4 (2)
O (21)	26 (1)	42 (2)	22 (1)	-5 (1)	-7 (1)	6 (1)
O (22)	36 (2)	38 (2)	31 (1)	4 (1)	3 (1)	15 (1)
O (23)	35 (2)	53 (2)	32 (2)	10 (1)	1 (1)	13 (2)
O (24)	35 (2)	41 (2)	58 (2)	19 (1)	-13 (2)	-2 (2)
O (25)	75 (2)	53 (2)	27 (1)	4 (1)	-19 (2)	0 (2)
O (26)	70 (2)	52 (2)	33 (2)	-7 (1)	6 (2)	-8 (2)
N (21)	24 (2)	37 (2)	38 (2)	20 (2)	-7 (2)	-5 (2)
N (22)	71 (3)	29 (2)	28 (2)	-1 (2)	-1 (2)	-18 (2)
C (21)	24 (2)	18 (2)	25 (2)	3 (1)	-1 (2)	-7 (2)
C (22)	36 (2)	27 (2)	22 (2)	5 (2)	-4 (2)	-7 (2)
C (23)	29 (2)	22 (2)	30 (2)	8 (2)	2 (2)	-2 (2)
C (24)	35 (2)	24 (2)	31 (2)	13 (2)	-12 (2)	-17 (2)
C (25)	48 (3)	21 (2)	23 (2)	2 (1)	-3 (2)	-16 (2)
C (26)	28 (2)	15 (2)	31 (2)	2 (1)	0 (2)	-5 (2)
C (27)	31 (2)	17 (2)	26 (2)	1 (1)	-1 (2)	-5 (2)
O (31)	31 (2)	28 (2)	40 (1)	7 (1)	4 (1)	-2 (1)
O (32)	39 (2)	31 (2)	71 (2)	14 (1)	2 (2)	11 (2)
O (33)	39 (2)	44 (2)	61 (2)	5 (1)	13 (2)	11 (2)
O (34)	55 (2)	48 (2)	113 (3)	46 (2)	20 (2)	15 (2)
O (35)	40 (2)	66 (2)	50 (2)	6 (2)	13 (2)	-8 (2)
O (36)	56 (2)	65 (2)	105 (3)	7 (2)	34 (2)	26 (2)
N (31)	37 (2)	34 (2)	52 (2)	7 (2)	1 (2)	4 (2)
N (32)	30 (2)	60 (3)	45 (2)	-9 (2)	8 (2)	-2 (2)
C (31)	23 (2)	19 (2)	42 (2)	-3 (2)	-7 (2)	-2 (2)
C (32)	28 (2)	31 (2)	32 (2)	-3 (2)	5 (2)	-7 (2)
C (33)	34 (2)	23 (2)	32 (2)	-3 (2)	-2 (2)	4 (2)
C (34)	34 (2)	28 (2)	36 (2)	-4 (2)	0 (2)	-5 (2)
C (35)	33 (2)	35 (3)	34 (2)	-7 (2)	6 (2)	-3 (2)
C (36)	31 (2)	27 (2)	42 (2)	-5 (2)	2 (2)	-1 (2)
C (37)	39 (3)	27 (2)	39 (2)	-4 (2)	-4 (2)	-3 (2)
C (38)	44 (2)	27 (2)	33 (2)	8 (2)	-2 (2)	-6 (2)

Wasserstoffkoordinaten ($\times 10^4$) und isotrope Auslenkungsparameter ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) für Verbindung 188:

	x	y	z	U (eq)
H (1A)	-370 (70)	5840 (20)	4849 (16)	56
H (1B)	5147	5664	5599	32
H (2A)	1731	6077	6145	31
H (3A)	984	4864	6076	31
H (7A)	5268	6644	4697	45
H (8A)	5896	5702	4217	50
H (9A)	4375	4844	4818	44
H (9B)	3050	4959	4333	44
H (10A)	1136	6840	4874	54
H (10B)	2280	7076	5357	54
H (10C)	503	6582	5408	54
H (12A)	9925	6930	6574	31
H (14A)	8709	8824	6838	33
H (16A)	4802	7710	6068	32
H (22A)	6855	5111	6805	34
H (24A)	8966	5146	8226	36
H (26A)	3592	5918	7911	30
H (32A)	157	3034	6001	36
H (34A)	-3284	2105	7025	39
H (36A)	-5113	3799	6425	40
H (38A)	-1311	4683	5042	42
H (38B)	623	4306	4881	42

Torsionswinkel [$^\circ$] für Verbindung 188:

O (11) - C (1) - C (2) - O (21)	-68.6 (3)
C (6) - C (1) - C (2) - O (21)	172.6 (3)
O (11) - C (1) - C (2) - C (3)	172.3 (3)
C (6) - C (1) - C (2) - C (3)	53.5 (4)
O (21) - C (2) - C (3) - C (4)	-141.3 (3)
C (1) - C (2) - C (3) - C (4)	-24.7 (5)
C (2) - C (3) - C (4) - C (38)	-176.4 (3)
C (2) - C (3) - C (4) - C (5)	2.2 (5)
C (3) - C (4) - C (5) - O (1)	-130.8 (3)
C (38) - C (4) - C (5) - O (1)	47.9 (4)
C (3) - C (4) - C (5) - C (9)	112.4 (4)
C (38) - C (4) - C (5) - C (9)	-68.9 (4)
C (3) - C (4) - C (5) - C (6)	-7.9 (5)
C (38) - C (4) - C (5) - C (6)	170.9 (3)
O (11) - C (1) - C (6) - C (7)	73.7 (4)
C (2) - C (1) - C (6) - C (7)	-167.6 (3)
O (11) - C (1) - C (6) - C (10)	-52.3 (4)
C (2) - C (1) - C (6) - C (10)	66.5 (4)
O (11) - C (1) - C (6) - C (5)	-176.6 (3)
C (2) - C (1) - C (6) - C (5)	-57.9 (4)
O (1) - C (5) - C (6) - C (7)	-87.8 (3)
C (4) - C (5) - C (6) - C (7)	149.7 (3)
C (9) - C (5) - C (6) - C (7)	24.7 (3)
O (1) - C (5) - C (6) - C (1)	156.8 (3)
C (4) - C (5) - C (6) - C (1)	34.3 (4)
C (9) - C (5) - C (6) - C (1)	-90.8 (3)
O (1) - C (5) - C (6) - C (10)	33.5 (4)
C (4) - C (5) - C (6) - C (10)	-89.0 (4)
C (9) - C (5) - C (6) - C (10)	145.9 (3)

C (1) -C (6) -C (7) -C (8)	96.9 (4)
C (10) -C (6) -C (7) -C (8)	-138.3 (4)
C (5) -C (6) -C (7) -C (8)	-17.3 (4)
C (6) -C (7) -C (8) -C (9)	2.2 (5)
C (7) -C (8) -C (9) -C (5)	14.3 (5)
O (1) -C (5) -C (9) -C (8)	91.3 (3)
C (4) -C (5) -C (9) -C (8)	-150.1 (3)
C (6) -C (5) -C (9) -C (8)	-23.9 (4)
C (2) -C (1) -O (11) -C (17)	101.0 (3)
C (6) -C (1) -O (11) -C (17)	-137.3 (3)
C (16) -C (11) -C (12) -C (13)	-1.5 (5)
C (17) -C (11) -C (12) -C (13)	179.5 (3)
C (11) -C (12) -C (13) -C (14)	0.2 (5)
C (11) -C (12) -C (13) -N (11)	-179.8 (3)
O (13) -N (11) -C (13) -C (14)	-169.5 (3)
O (14) -N (11) -C (13) -C (14)	11.9 (4)
O (13) -N (11) -C (13) -C (12)	10.6 (5)
O (14) -N (11) -C (13) -C (12)	-168.0 (3)
C (12) -C (13) -C (14) -C (15)	0.9 (5)
N (11) -C (13) -C (14) -C (15)	-179.0 (3)
C (13) -C (14) -C (15) -C (16)	-0.8 (5)
C (13) -C (14) -C (15) -N (12)	178.4 (3)
O (15) -N (12) -C (15) -C (14)	15.5 (4)
O (16) -N (12) -C (15) -C (14)	-164.2 (3)
O (15) -N (12) -C (15) -C (16)	-165.3 (3)
O (16) -N (12) -C (15) -C (16)	15.0 (5)
C (12) -C (11) -C (16) -C (15)	1.5 (5)
C (17) -C (11) -C (16) -C (15)	-179.4 (3)
C (14) -C (15) -C (16) -C (11)	-0.4 (5)
N (12) -C (15) -C (16) -C (11)	-179.6 (3)
C (1) -O (11) -C (17) -O (12)	5.2 (5)
C (1) -O (11) -C (17) -C (11)	-174.0 (3)
C (16) -C (11) -C (17) -O (12)	177.0 (4)
C (12) -C (11) -C (17) -O (12)	-4.0 (5)
C (16) -C (11) -C (17) -O (11)	-3.8 (5)
C (12) -C (11) -C (17) -O (11)	175.3 (3)
C (3) -C (2) -O (21) -C (27)	-109.9 (3)
C (1) -C (2) -O (21) -C (27)	129.8 (3)
C (26) -C (21) -C (22) -C (23)	-2.3 (5)
C (27) -C (21) -C (22) -C (23)	178.8 (3)
C (21) -C (22) -C (23) -C (24)	1.5 (5)
C (21) -C (22) -C (23) -N (21)	179.2 (3)
O (23) -N (21) -C (23) -C (24)	169.8 (3)
O (24) -N (21) -C (23) -C (24)	-13.1 (4)
O (23) -N (21) -C (23) -C (22)	-8.1 (4)
O (24) -N (21) -C (23) -C (22)	169.1 (3)
C (22) -C (23) -C (24) -C (25)	-1.0 (5)
N (21) -C (23) -C (24) -C (25)	-178.7 (3)
C (23) -C (24) -C (25) -C (26)	1.4 (5)
C (23) -C (24) -C (25) -N (22)	177.9 (3)
O (25) -N (22) -C (25) -C (26)	176.1 (3)
O (26) -N (22) -C (25) -C (26)	-3.5 (5)
O (25) -N (22) -C (25) -C (24)	-0.4 (5)
O (26) -N (22) -C (25) -C (24)	180.0 (3)
C (24) -C (25) -C (26) -C (21)	-2.3 (5)
N (22) -C (25) -C (26) -C (21)	-178.7 (3)
C (22) -C (21) -C (26) -C (25)	2.8 (5)
C (27) -C (21) -C (26) -C (25)	-178.3 (3)
C (2) -O (21) -C (27) -O (22)	7.7 (5)
C (2) -O (21) -C (27) -C (21)	-171.2 (3)
C (26) -C (21) -C (27) -O (22)	2.9 (5)
C (22) -C (21) -C (27) -O (22)	-178.2 (3)
C (26) -C (21) -C (27) -O (21)	-178.2 (3)

C (22) -C (21) -C (27) -O (21)	0.7 (4)
C (36) -C (31) -C (32) -C (33)	0.5 (5)
C (37) -C (31) -C (32) -C (33)	-177.8 (3)
C (31) -C (32) -C (33) -C (34)	0.3 (5)
C (31) -C (32) -C (33) -N (31)	179.5 (3)
O (34) -N (31) -C (33) -C (32)	-172.7 (4)
O (33) -N (31) -C (33) -C (32)	7.5 (5)
O (34) -N (31) -C (33) -C (34)	6.5 (5)
O (33) -N (31) -C (33) -C (34)	-173.3 (3)
C (32) -C (33) -C (34) -C (35)	-1.1 (5)
N (31) -C (33) -C (34) -C (35)	179.7 (3)
C (33) -C (34) -C (35) -C (36)	1.2 (5)
C (33) -C (34) -C (35) -N (32)	-179.4 (3)
O (36) -N (32) -C (35) -C (34)	177.9 (4)
O (35) -N (32) -C (35) -C (34)	-3.0 (5)
O (36) -N (32) -C (35) -C (36)	-2.6 (5)
O (35) -N (32) -C (35) -C (36)	176.5 (3)
C (34) -C (35) -C (36) -C (31)	-0.4 (6)
N (32) -C (35) -C (36) -C (31)	-179.9 (3)
C (32) -C (31) -C (36) -C (35)	-0.4 (5)
C (37) -C (31) -C (36) -C (35)	177.9 (3)
C (38) -O (31) -C (37) -O (32)	-3.7 (5)
C (38) -O (31) -C (37) -C (31)	176.2 (3)
C (32) -C (31) -C (37) -O (32)	177.1 (4)
C (36) -C (31) -C (37) -O (32)	-1.2 (6)
C (32) -C (31) -C (37) -O (31)	-2.8 (5)
C (36) -C (31) -C (37) -O (31)	179.0 (3)
C (37) -O (31) -C (38) -C (4)	97.8 (4)
C (3) -C (4) -C (38) -O (31)	-14.6 (5)
C (5) -C (4) -C (38) -O (31)	166.7 (3)

11 Literatur

- [1] G. M. Cragg, D. J. Newman, *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 7-24.
- [2] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461-477.
- [3] A. M. S. Mayer, K. B. Glaser, C. Cuevas, R. S. Jacobs, W. Kem, R. D. Little, J. M. McIntosh, D. J. Newman, B. C. Potts, D. E. Shuster *Trends in Pharmacol. Sci.* **2010**, *31*, 255-265.
- [4] D. Skropeta, *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 1131-1166.
- [5] B. E. Evans, K. E. Rittle, M. G. Bock, R. M. DiPrado, R. M. Freidinger, W. L. Whitter, G. F. Lundell, D. F. Veber, P. S. Anderson, R. S. L. Chang, V. J. Lotti, D. J. Cerino, T. B. Chen, P. J. Kling, K. A. Kunkel, J. P. Springer, J. Hirshfield, *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 2235-2246.
- [6] R. S. Bon, H. Waldmann, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 1103-1114.
- [7] R. Breinbauer, I. R. Vetter, H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2878-2890.
- [8] C. M. Dobson, *Nature* **2004**, *432*, 824-828; C. Lipinski, A. Hopkins, *Nature* **2004**, *432*, 855-861.
- [9] W. Wilk, T. J. Zimmermann, M. Kaiser, H. Waldmann, *Biol. Chem.* **2010**, *391*, 491-497.
- [10] M. A. Koch, A. Schuffenhauer, M. Scheck, S. Wetzel, M. Casaulta, A. Odermatt, P. Ertl, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 17272-17277.
- [11] D. Kuhn, N. Weskamp, S. Sschmitt, E. Hullermeier, G. Klebe, *J. Mol. Biol.* **2006**, *359*, 1023-1044.
- [12] M. A. Koch, L.-O. Wittenberg, S. Basu, D. A. Jeyaraj, E. Gourzoulidou, K. Reinecke, A. Odermatt, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 16721-16726.
- [13] M. Scheck, M. A. Koch, H. Waldmann, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4792-4802.
- [14] A. Nören-Müller, I. Reis-Correa Jr., H. Prinz, C. Rosenbaum, K. Saxena, H. J. Schwalbe, D. Vestweber, G. Cagna, S. Schunk, O. Schwarz, H. Schiewe, H. Waldmann, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 10606-10611.
- [15] A. Schuffenhauer, P. Ertl, S. Roggo, S. Wetzel, M. A. Koch, H. Waldmann, *J. Chem. Inf. Model* **2007**, *47*, 47-58.
- [16] S. Wetzel, K. Klein, S. Renner, D. Rauh, T. I. Oprea, P. Mutzel, H. Waldmann, *Nat. Chem. Biol.* **2009**, *5*, 581-583.

- [17] C. W. L. Bevan, D. E. U. Ekong, D. A. H. Taylor, *Nature* **1965**, *206*, 1323-1325.
- [18] V. P. Gullo, I. Miura, K. Nakanishi, A. F. Cameron, J. D. Connolly, F. D. Duncanson, A. E. Harding, R. McCrindle, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1975**, 345-346.
- [19] A. Roy, S. Saraf, *Biol. Pharm. Bull.* **2006**, *29*, 191-201.
- [20] B. Heasley, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *1*, 19-46.
- [21] O. Koul, W. M. Daniewski, J. S. Multani, M. Gumulka, G. Singh, *J. Agri. Food Chem.* **2003**, *51*, 7271-7275; S. D. Sarker, T. Savchenko, P. Whiting, V. Šik, L. Dinan, *Arch. Insect Biochem. Physiol.* **1997**, *35*, 211-217.
- [22] W. Kraus, W. Grimminger, G. Sawitzki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*, 452-453; X.-D. Luo, S.-H. Wu, D.-G. Wu, Y.-B. Ma, S.-H. Qi, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7797-7804; S.-H. Qi, L. Chen, D.-G. Wu, Y.-B. Ma, X.-D. Luo, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4193-4199; N. Munehiro, O. Miyako, I. Takashi, M. Kosei, N. Hideo, H. Tsunao, *Heterocycles* **1984**, *22*, 2335-2340.
- [23] Z. Lidert, D. A. H. Taylor, M. Thirugnanam, *J. Nat. Prod.* **1985**, *48*, 843-845.
- [24] D. H. Bray, D. C. Warhurst, J. D. Connolly, M. J. O'Neill, J. D. Phillipson, *Phytother. Res.* **1990**, *4*, 29-35.
- [25] K. C. Kishore, K. Vijayalakshmi, C. Bibha, N. Mridula, G. Rama Gopal, C. R. Sathees, *FEBS Lett.* **2008**, *582*, 4066-4076; V. Lukacova, J. Polonsky, C. Moretti, G. R. Pettit, J. M. Schmidt, *J. Nat. Prod.* **1982**, *45*, 288-294; X.-N. Wang, S. Yin, C.-Q. Fan, L.-P. Lin, J. Ding, J.-M. Yue, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8234-8241; X.-N. Wang, S. Yin, C.-Q. Fan, F.-D. Wang, L.-P. Lin, J. Ding, J.-M. Yue, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3845-3848; L. L. Musza, L. M. Killar, P. Speight, S. McElhiney, C. J. Barrow, A. M. Gillum, R. Cooper, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11369-11378; S.-P. Yang, H.-D. Chen, S.-G. Liao, B.-J. Xie, Z.-H. Miao, J.-M. Yue, *Org. Lett.*, *13*, 150-153.
- [26] G. R. Pettit, D. H. R. Barton, C. L. Herald, J. Polonsky, J. M. Schmidt, J. D. Connolly, *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 379-390.
- [27] D. Mulholland, B. Parel, P. Coombes, *Curr. Org. Chem.* **2000**, *4*, 1011-1054.
- [28] D. E. Champagne, O. Koul, M. B. Isman, G. G. Scudder, H. H. N. Towers, *Phytochemistry* **1992**, *31*, 377-394.
- [29] J. D. Connolly, I. M. S. Thornton, D. A. H. Taylor, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1973**, 2407-2413.

- [30] A. R. H. Kehrli, D. A. H. Taylor, M. Niven, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2057-2065; A. R. H. Kehrli, D. A. H. Taylor, M. Niven, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 2057-2065.
- [31] J. M. Faber, C. M. Williams, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 2258-2260.
- [32] L. A. Baker, C. M. Williams, P. V. Bernhardt, G. W. Yanik, *Tetrahedron* **2006**, 62, 7355-7360.
- [33] E. D. Morgan, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 4096-4105.
- [34] K.-V. Chin, *Patent WO 2008048636* **2008**; A. Kablan, R. A. Saunders, M. Szkudlarek-Mikho, A. J. B. Chin, R. M. Bosio, K. Fujii, J. Shapiro, K.-V. Chin, *J. Diabetes Metab.* **2010**, 1, doi:10.4172/2155-6156.1000101.
- [35] S. Robert, S. N. Chary, G. Drakakaki, S. Li, Z. Yang, N. V. Raikhel, G. R. Hicks, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 8464-8469.
- [36] K.-S. Yeung, I. Paterson, *Angew. Chem.* **2002**, 114, 4826-4847.
- [37] L. A. Cingolani, Y. Goda, *Nat. Rev. Neurosci.* **2008**, 9, 344-356.
- [38] J. Allingham, V. Klenchin, I. Rayment, *Cell. Mol. Life Sci.* **2006**, 63, 2119-2134.
- [39] L. He, G. A. Orr, S. B. Horwitz, *Drug Discov. Today* **2001**, 6, 1153-1164.
- [40] R. Tóth, S. Menninger, M. J. Deeks, M. Kaiser, K. Hübel, I. Nougalli-Tonaco, P. J. Hussey, H. Waldmann, G. Coupland, *unveröffentlichte Resultate*.
- [41] F. Baluska, J. Jasik, H. G. Edelman, T. Salajová, D. Volkmann, *Dev. Biol.* **2001**, 231, 113-124.
- [42] J. A. Cooper, *J. Cell Biol.* **1987**, 105, 1473; S. Mac-Lean-Fletcher, T. D. Pollard, *Cell* **1980**, 20, 329; B. H. Choi, J.-A. Park, K.-R. Kim, G.-I. Lee, Y.-T. Lee, H. Choe, S.-H. Ko, M.-H. Kim, Y.-H. Seo, Y.-G. Kwak, *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* **2005**, 289, C425; J. A. Cooper, *J. Cell Biol.* **1987**, 105, 1473-1478.
- [43] Das genaue Proteintarget ist noch nicht zweifelsfrei identifiziert.
- [44] L. Claisen, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1912**, 45, 3157-3166.
- [45] A. Castro, *Chem. Rev.* **2004**, 104, 2939-3002.
- [46] M. Hiersemann, U. Nubbemeyer, *The Claisen Rearrangement*, Wiley **2007**.
- [47] E. A. Ilardi, C. E. Stivala, A. Zakarian, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 3133-3148.
- [48] D. Enders, M. Knopp, R. Schiffers, *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, 7, 1847-1882.
- [49] S. V. Ley et al. *Chem.-Eur. J.* **2008**, 14, 10683-10704; G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, C. Ayats, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7633-7635; G. E. Veitch, E. Beckmann, B. J. Burke, A. Boyer, S. L. Maslen, S. V. Ley, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 7629-7632.

- [50] R. B. Woodward, R. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 781.
- [51] H. Ito, T. Taguchi, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 43-50.
- [52] R. J. Cave, B. Lythgoe, D. A. Metcalfe, I. Waterhouse, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1977**, 1218-1228.
- [53] R. E. Ireland, P. Wipf, J. N. Xiang, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3572-3582.
- [54] K. C. Majumdar, S. Alam, B. Chattopadhyay, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 597-643.
- [55] K. Mikami, K. Takahashi, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5879-5882.
- [56] R. K. Boeckman, M. del Rosario Rico Ferreira, L. H. Mitchell, P. Shao, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *124*, 190-191.
- [57] M. Barros, C. Maycock, M. Ventura, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **2001**, 166-173.
- [58] C. L. Arthurs, K. F. Lingley, M. Piacenti, I. J. Stratford, T. Tatic, R. C. Whitehead, N. S. Wind, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2410-2413.
- [59] A. B. Baylis, M. E. D. Hillman, *DE 2155113* **1972**, 16.
- [60] V. K. Aggarwal, D. K. Dean, A. Mereu, R. Williams, *J. Org. Chem.* **2001**, *67*, 510-514.
- [61] S. Luo, P. G. Wang, J.-P. Cheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *69*, 555-558; D. R. Williams, J. T. Reeves, P. P. Nag, W. H. Pitcock, M.-H. Baik, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12339-12348.
- [62] A. Porzelle, C. M. Williams, B. D. Schwartz, I. R. Gentle, *Synlett* **2005**, *2005*, 2923,2926.
- [63] F. Rezgui, M. M. El Gaid, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5965-5966.
- [64] E. Lence, L. Castedo, C. Gonzalez-Bello, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1689-1708.
- [65] S. Marchart, J. Mulzer, V. S. Enev, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 813-816.
- [66] L. Murray, P. O'Brien, R. Taylor, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1943-1946.
- [67] A. L. Gemal, J. L. Luche, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.
- [68] T. R. Hoye, C. S. Jeffrey, F. Shao, *Nature* **2007**, *2*, 2451-2458; J. Seco, E. Quinoa, R. Riguera, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 17-117.
- [69] O. Mitsunobu, Y. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Japan* **1967**, *40*, 2380-2382.
- [70] W. H. Watanabe, L. E. Conlon, **1956**, US2760990.
- [71] R. Marbet, G. Saucy, *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 2095-2100; G. Saucy, R. Marbet, *Helv. Chim. Acta.* **1967**, *50*, 2091-2095.
- [72] In dieser Veröffentlichung wird beschrieben, dass der gewünschte Allylvinylether unter verschiedenen Reaktionsbedingungen nicht erhalten werden konnte: R. L. Beingessner, J. A. Farand, L. Barriault, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 6337-6346.

- [73] T. Durand-Reville, L. Gobbi, B. Gray, S. Ley, J. Scott, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3847-3850.
- [74] F. E. Ziegler, A. Nangia, G. Schulte, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3987-3991.
- [75] R. Boeckman, M. Ferreira, L. Mitchell, P. Shao, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 190-191.
- [76] R. G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533-3539.
- [77] T. Quach, R. Batey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1381-1384.
- [78] G. Nordmann, S. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4978-4979.
- [79] Anstatt des krebserzeugenden HMPA, wurde DMPU als Ersatz verwendet: T. Mukhopadhyay, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta.* **1982**, *65*, 385-391.
- [80] G. T. Crisp, W. J. Scott, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 7500-7506.
- [81] J. Takagi, K. Takahashi, T. Ishiyama, N. Miyaura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8001-8006.
- [82] R. C. Larock, Q. Tian, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2002-2009.
- [83] T. P. Heffron, J. D. Trenkle, T. F. Jamison, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 8913-8917.
- [84] R. E. Ireland, R. H. Mueller, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 5897-5898.
- [85] R. E. Ireland, P. Wipf, J. D. Armstrong, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 650-657.
- [86] L. Kürti, B. Czakó, *Elsevier Academic Press*, Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis **2005**.
- [87] T. Yamazaki, N. Shinohara, T. Kitazume, S. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 8140-8141.
- [88] G. Koch, P. Janser, G. Kottirsch, E. Romero-Giron, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4837-4840.
- [89] T. Hanamoto, Y. Baba, J. Inanaga, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 299-300; P. M. Smith, E. J. Thomas, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3541-3556.
- [90] E. J. Corey, D. H. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4026-4028; E. J. Corey, B. E. Roberts, B. R. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 193-196.
- [91] R. E. Ireland, M. D. Varney, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1829-1833.
- [92] A. Cuzzupe, R. Di Florio, M. Rizzacasa, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4392-4398; J. Gilbert, R. Selliah, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 1651-1664; J. Gilbert, J. Yin, F. Fakhreddine, M. Karpinski, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 51-60; R. Ireland, D. Norbeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3279-3285; R. Mann, J. Parsons, M. Rizzacasa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1283-1293; B. Werschkun, J. Thiem, *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 569-576; S. C. Zammit, V. Ferro, E. Hammond, M. A. Rizzacasa, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2826-2834.
- [93] T. Fujisawa, K. Tajima, M. Ito, T. Sato, *Chem. Lett.* **1984**, 1169-1172.

- [94] M. J. Kurth, R. L. Beard, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4085-4088.
- [95] Dr. Rémi Martinez, *Post-doc Abschlussbericht 2010*.
- [96] An dieser Stelle ist anzumerken, dass der *anti*-substituierte β -Hydroxyester **162** im Gegensatz zu seinem Diastereomer **157** im Laufe der Modell-Studien nicht mehr kommerziell erhältlich war. Deshalb konnte die β -Alkoxy-carbonsäure **160** nur zu Beginn der Studien mit dem Modell-System der 1. Generation, Alkohol **89**, (und nicht mit Alkohol **135**) verestert werden.
- [97] D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155-4156.
- [98] A. Fürstner, B. Bogdanović, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 2442-2469; A. Gansäuer, H. Bluhm, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2771-2788.
- [99] R. H. Grubbs, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7117-7140.
- [100] Q. Zhang, Y. Wu, in *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10407-10414.
- [101] P. Angers, P. Canonne, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 367-370; C. Jefford, A. Sledeski, P. Lelandais, J. Boukouvalas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1855-1858.
- [102] D. Barker, M. A. Brimble, M. Mcleod, G. P. Savage, D. J. Wong, in *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2002**, 924-931.
- [103] J. C. Stowell, B. T. King, H. F. Hauck, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 5381-5382.
- [104] A. Chieffi, K. Kamikawa, J. Ahman, J. Fox, S. Buchwald, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1897-1900.
- [105] G. Zayia, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 989-991.
- [106] K. V. Petrova, J. T. Mohr, B. M. Stoltz, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 293-295.
- [107] S. Hanessian, S. Giroux, A. Larsson, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5481-5484.
- [108] H. Ishida, M. Shimizu, K. Yamamoto, Y. Iwasaki, S. Yamada, K. Yamaguchi, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1828-1833.
- [109] M. Yasuda, T. Fujibayashi, A. Baba, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6401-6404.
- [110] P. L. Folkins, D. N. Harpp, B. R. Vincent, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 904-906; J. Neidhöfer, S. Blechert, *Synthesis* **2004**, *2004*, 3047,3054.
- [111] A. J. Wooten, J. G. Kim, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 381-384.
- [112] L. A. Paquette, M. Stepanian, U. V. Mallavadhani, T. D. Cutarelli, T. B. Lowinger, H. J. Klemeyer, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7492-7507.
- [113] K. Sato, M. Kira, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 6429-6431.
- [114] Q. Gu, Y. Zheng, Y. Li, *Steroids* **2006**, *71*, 96-101.

- [115] B. M. H. Noah Z. Burns, Pui Yee Ng, Ian A. Powelson, James L. Leighton, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3811-3813; F. Li, S. S. Tartakoff, S. L. Castle, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6674-+.
- [116] P. K. Jadhav, K. S. Bhat, P. T. Perumal, H. C. Brown, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 432-439.
- [117] F. Nowrouzi, A. N. Thadani, R. A. Batey, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2631-2634.
- [118] M. Wadamoto, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14556-14557.
- [119] K. R. Fandrick, D. R. Fandrick, J. J. Gao, J. T. Reeves, Z. Tan, W. Li, J. J. Song, B. Lu, N. K. Yee, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3748-3751.
- [120] C. Garcia, V. S. Martin, *Curr. Org. Chem.* **2006**, *10*, 1849-1889; O. Riant, J. Hannedouche, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873-888.
- [121] J. Kim, K. Waltz, I. Garcia, D. Kwiatkowski, P. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12580-12585.
- [122] X. Shi, W. S. Leal, Z. Liu, E. Schrader, J. Meinwald, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 71.
- [123] J. M. Chong, I. S. Clarke, I. Koch, P. C. Olbach, N. J. Taylor, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 409; S. A. Kozmin, V. H. Rawal, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7165.
- [124] L. N. Mander, S. P. Sethi, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 5425.
- [125] S. Arseniyadis, D. V. Yashunsky, R. Perreira de Freitas, M. Munoz Dorado, P. Potier, L. Toupet, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12443.
- [126] Dipl.-Chem. Hanna Bruss, *unveröffentlichte Resultate*.
- [127] A. Gagnon, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1581-1584; S. A. Kozmin, M. T. Green, V. H. Rawal, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8045-8047.
- [128] H. Yanai, A. Takahashi, T. Taguchi, *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12149-12159.
- [129] P. A. Jacobi, H. L. Brielmann, *Cann, J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5305.
- [130] T. Fukuzaki, S. Kobayashi, T. Hibi, Y. Ikuma, J. Ishihara, N. Kanoh, A. Murai, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2877-2880.
- [131] Die Berechnungen wurden von Dr. Anouk Stigter durchgeführt.
- [132] K. Oisaki, D. Zhao, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7164-7165.
- [133] S. E. Denmark, Y. Fan, M. D. Eastgate, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5235-5248.
- [134] S.-J. Jeon, H. Li, C. García, L. K. LaRochelle, P. J. Walsh, *J. Org. Chem.* **2004**, *70*, 448-455.

- [135] Y. Hanzawa, N. Tabuchi, K. Saito, S. Noguchi, T. Taguchi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2395-2398.
- [136] H. Imagawa, H. Saijo, T. Kurisaki, H. Yamamoto, M. Kubo, Y. Fukuyama, M. Nishizawa, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1253-1255.
- [137] H. Paulsen, B. Mielke, W. von Deyn, *Liebigs Ann. Chem.* **1987**, 439-445.
- [138] J. Ishihara, Y. Ikuma, S. Hatakeyama, T. Suzuki, A. Murai, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10287-10294.
- [139] Y. Li, J.-P. Feng, W.-H. Wang, J. Chen, X.-P. Cao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2344-2350; G. Scalabrino, X. Sun, J. Mann, A. Baron, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 318-327; C. A. M. Afonso, W. B. Motherwell, L. R. Roberts, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3367-3370.
- [140] K. Lee, J. K. Cha, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5590-5591.
- [141] A. Catino, R. Forslund, M. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13622-13623; N. Chidambaram, S. Chandrasekaran, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5048-5051; R. Hartung, L. Paquette, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1597-1604.
- [142] T. K. M. Shing, Y.-Y. Yeung, P. L. Su, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3149-3151.
- [143] Synthese der Seitenkette ausgehend von (D)-Isoleucin:, I. Gonzalez, G. Jou, J. Caba, F. Albericio, P. LloydWilliams, E. Giralt, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1427-1433.
- [144] T. Ishiyama, S. Iimura, T. Yoshino, J. Chiba, K. Uoto, H. Terasawa, T. Soga, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 2815-2819.
- [145] T. Hayashi, K. Yamasaki, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829-2844; M. Pucheault, S. Darses, J.-P. Genêt, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, *2002*, 3552-3557.
- [146] Beispiel für eine Sequenz aus Epoxidierung und reduktiver Epoxid-Spaltung in: R. Takagi, W. Miyanaga, K. Tojo, S. Tsuyumine, K. Ohkata, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4117-4125.
- [147] C.-B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 12651-12666.
- [148] C. B. Cui, H. Kakeya, H. Osada, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 832-835.
- [149] F. Wang, Y. Fang, T. Zhu, M. Zhang, A. Lin, Q. Gu, W. Zhu, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7986-7991.
- [150] N. Aimi, K. Yamaguchi, S. Sakai, *Chem. Pharm. Bull.* **1978**, *26*, 3444-3449; N. Anderton, P. A. Cockrum, S. M. Colegate, J. A. Edgar, K. Flower, I. Vit, R. I. Willing, *Phytochemistry* **1998**, *48*, 437-439; T. S. Kam, Y. M. Choo, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6143-6150; J. Ma, S. M. Hecht, *Chem. Commun.* **2004**, *10*, 1190-1191; R. Pandey, S.

- C. Singh, M. M. Gupta, *Phytochemistry* **2006**, *67*, 2164-2169; C. Pellegrini, M. Weber, H. J. Borschberg, *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 151-168; R. Reyes-Chilpa, J. Rivera, uacute, M. Oropeza, P. Mendoza, B. Amekraz, C. Jankowski, M. Campos, *Biol. Pharm. Bull.* **2004**, *27*, 1617-1620; S. Sakai, N. Aimi, K. Yamaguchi, H. Ohhira, K. Hori, J. Haginiwa, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 715-718; S. I. Sakai, N. Aimi, K. Yamaguchi, E. Yamanaka, J. Haginiwa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1982**, 1257-1262; W. H. Wong, P. B. Lim, C. H. Chuah, *Phytochemistry* **1996**, *41*, 313-315.
- [151] S. Edmondson, S. J. Danishefsky, L. Sepp-Lorenzino, N. Rosen, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2147-2155; S. D. Edmondson, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1138-1140.
- [152] K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, S. Qiu, Y. Ding, W. Gao, J. Stuckey, K. Krajewski, P. P. Roller, Y. Tomita, D. A. Parrish, J. R. Deschamps, S. Wang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10130-10131; K. Ding, Y. Lu, Z. Nikolovska-Coleska, G. Wang, S. Qiu, S. Shangary, W. Gao, D. Qin, J. Stuckey, K. Krajewski, P. P. Roller, S. Wang, *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 3432-3435; S. Shangary, D. Qin, D. McEachern, M. Liu, R. S. Miller, S. Qiu, Z. Nikolovska-Coleska, K. Ding, G. Wang, J. Chen, D. Bernard, J. Zhang, Y. Lu, Q. Gu, R. B. Shah, K. J. Pienta, X. Ling, S. Kang, M. Guo, Y. Sun, D. Yang, S. Wang, *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 3933-3938.
- [153] A. P. Antonchick, C. Gerding-Reimers, M. Catarinella, M. Schürmann, H. Preut, S. Ziegler, D. Rauh, H. Waldmann, *Nat. Chem.* **2010**, *2*, 735-740.
- [154] C. V. Galliford, K. A. Scheidt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8748-8758; C. Marti, E. M. Carreira, *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, *2003*, 2209-2219.
- [155] P. R. Sebahar, H. Osada, T. Usui, R. M. Williams, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6311-6322; P. R. Sebahar, R. M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5666-5667.
- [156] T. Onishi, P. R. Sebahar, R. M. Williams, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3135-3137.
- [157] M. M. C. Lo, C. S. Neumann, S. Nagayama, E. O. Perlstein, S. L. Schreiber, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 16077-16086.
- [158] C. V. Galliford, J. S. Martenson, C. Stern, K. A. Scheidt, *Chem. Commun.* **2007**, 631-633.
- [159] X.-H. Chen, Q. Wei, S.-W. Luo, H. Xiao, L.-Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819-13825.
- [160] G. Pandey, P. Banerjee, S. R. Gadre, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 4484-4517.
- [161] Diese Studien hat Dr. Andrey P. Antonchick durchgeführt.
- [162] Die Aufreinigung dieser Verbindung hat Dipl.-Chem. Hanna Bruss durchgeführt.

- [163] Diese Verbindung wurde von Dr. Andrey P. Antonchick dargestellt.
- [164] I.-J. Chen, N. Foloppe, *J. Chem. Inf. Model.* **2008**, *48*, 1773-1791.
- [165] C. Alves, M. Barros, C. Maycock, M. Ventura, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8443-8456.
- [166] J. Montchamp, F. Tian, M. Hart, J. Frost, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3897-3899.
- [167] P. J. Kropp, S. D. Crawford, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3102-3112.
- [168] Dr. Markus Schürmann, TU Dortmund.

12 Anhang

12.1 Abkürzungsverzeichnis

[α]	spezifischer Drehwert
2D	zweidimensional
A	Alanin
Ac	Acetyl
ADF	Aktin-Depolymerisationsfaktor
ADP	Adenosindiphosphat
AIBN	2, 2'-Azobis(2-methylpropionitril)
Äq.	Äquivalente
atm	Atmosphäre
ATP	Adenosintri-phosphat
b	breit
BDA	Butan-2,3-diacetal
BINOL	2,2'-Dihydroxy-1,1'-binaphthyl
BIOS	Biologie-orientierte Synthese
Bn	Benzyl
Boc	Butyloxycarbonyl
bzw.	beziehungsweise
<i>c</i>	Konzentration
C	Cystein
Cb	<i>Di</i> sopropylcarbammat
CM	Kreuzmetathese
CSA	Camphersulfonsäure
Cy	Cyclohexyl
d	Dublett
dba	Dibenzylidenaceton
DCC	Dicyclohexylcarbodiimid
DDQ	2,3-Dichlor-5,6-dicyan-1,4-benzochinon
DEAD	Diethylazadicarboxylat

DIBAL-H	Diisobutylaluminiumhydrid
DIPA	Diisopropylamin
DIPEA	Diisopropylethylamin
DMAP	4-(Dimethylamino)-pyridin
DMF	<i>N,N</i> -Dimethylformamid
DMP	DESS-MARTIN-Periodinan
DMPM	Dimethoxyphenylmethylether
DMPU	1,3-Dimethyl-3,4,5,6-tetrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinon
DMS	Dimethylsulfid
DMSO	Dimethylsulfoxid
dppf	1,1'- <i>Bis</i> (diphenylphosphino)ferrocen
<i>dr</i>	<i>diastereomeric ratio</i> (Diastereomerenverhältnis)
EDC	<i>N</i> -(3-Dimethylaminopropyl)- <i>N'</i> -ethylcarbodiimid
<i>ee</i>	<i>enantiomeric excess</i> (Enantiomerenüberschuss)
ESI	Elektronenspray-Ionisation
Et	Ethyl
<i>et al.</i>	<i>et alii</i> (und andere)
Fmoc	Fluorenylmethoxycarbonyl
G	Glycin
gef.	gefunden
Gew.-%	Gewichtsprozent
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
HMDS	1,1,1,3,3,3-Hexamethyldisilazan
HMPA	Hexamethylphosphoramid
HOMO	<i>highest occupied molecular orbital</i> (höchstes besetztes Molekülorbital)
HPLC	Hochdruckflüssigkeitschromatographie
HRMS	Hochauflösende Massenspektrometrie
HSAB	<i>hard and soft acids and bases</i> (harte und weiche Säuren und Basen)
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i> (heteronukleare Einqnantenkohärenzspektroskopie)
IC ₅₀	<i>half maximal inhibitory concentration</i> (Halbmaximale Inhibierungs-

	konzentration)
Ipc	<i>Isopinocampheyl</i>
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	skalare Kopplungskonstante
K	Lysin
kat.	katalytisch
kJ	Kilojoule
LDA	Lithiumdiisopropylamid
LUMO	<i>lowest occupied molecular orbital</i> (niedrigstes unbesetztes Molekülorbital)
<i>m</i>	<i>meta</i>
M	molar
m	Multiplett
m	milli
<i>m/z</i>	Verhältnis von Masse zu Ladung
Me	Methyl
MHz	(Mega)Hertz
min	Minute
MM	<i>molecular mechanical</i>
MOM	Methoxymethyl
MPa	Mega-Pascal
MS	Molekularsieb
Ms	Mesyl
MTPA	α -Methoxy-trifluoromethylphenylelessigsäure
n.b.	nicht bestimmt
NBS	<i>N</i> -Bromsuccinimid
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -Butyl
NMO	4-Methylmorpholin- <i>N</i> -oxid
NMP	<i>N</i> -Methyl-2-pyrrolidon
NMR	<i>Nuclear Magnetic Resonance</i> (Kernresonanzspektroskopie)
nOe	<i>nuclear Overhauser effect</i> (Kern-Overhauser-Effekt)
<i>o</i>	<i>ortho</i>
<i>p</i>	<i>para</i>

p	primär
Ph	Phenyl
Piv	Pivaloyl
PMB	<i>p</i> -Methoxybenzyl
ppm	<i>parts per million</i> (Teile pro Million)
PPTS	Pyridinium- <i>p</i> -toluolsulfonat
Pro	Prolin
PSSC	<i>Protein Structure Similarity Clustering</i>
PTSA	<i>p</i> -Toluolsulfonsäure
q	Quartett
q	quartär
quant.	quantitativ
R	organischer Rest
R	Arginin
RCM	Ringschlussmetathese
Ref.	Referenz
RT	Raumtemperatur
s	Singulett
s	sekundär
S	Serin
SAR	<i>structure-activity relationship</i> (Struktur-Aktivitäts-Beziehung)
SCONP	<i>structural classification of natural products</i> (Struktur-Klassifizierung von Naturstoffen)
SDS	Natriumdodecylsulfat
SEM	[(2-Trimethylsilyl)ethoxy]methyl
Smp	Schmelzpunkt
t	Triplett
t	tertiär
TAS-F	Tri(dimethylamino)sulfoniumdifluortrimethylsilicat
TBAF	Tetrabutylammoniumfluorid
TBDPS	<i>tert</i> -Butylphenylsilyl
TBS	<i>tert</i> -Butyldimethylsilyl

<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -Butyl
<i>tert</i>	tertiär
TES	Triethylsilyl
Tf	Trifluormethansulfonyl
TFA	Trifluoressigsäure
TFEF	2,2,2-Trifluorethylformat
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Trisopropylsilyl
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -Tetramethylethylen-1,2-diamin
TMS	Trimethylsilyl
<i>t</i> _R	Retentionszeit
T-Zellen	T: Thymus
UpM	Umdrehungen pro Minute
<i>v/v</i>	bezogen auf Volumenanteile
vgl.	vergleiche
δ	chemische Verschiebung
μ	Mikro

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Herbert Waldmann möchte ich sehr herzlich für die interessante und herausfordernde Themenstellung und die Unterstützung während der Anfertigung der Arbeit danken. Danke für das entgegengebrachte Vertrauen, die gewährte wissenschaftliche Freiheit und die exzellenten Arbeitsbedingungen.

Herrn Prof. Dr. Frank Schulz danke ich sehr herzlich für die Übernahme des Koreferats.

Mein besonderer Dank gilt meinen Projektpartnern Hanna Bruss und Dr. Rémi Martinez für die hervorragende Zusammenarbeit, die gegenseitige Unterstützung und die fachlichen Diskussionen.

Dr. Andrey Antonchick danke ich für die hilfreichen fachlichen Diskussionen und Denkanstöße.

Dem gesamten Arbeitskreis Waldmann danke ich für eine kollegiale Zusammenarbeit und angenehme Arbeitsatmosphäre. Dies gilt insbesondere für alle ehemaligen und derzeitigen Labor- und Bürokollegen, die ich an dieser Stelle nicht alle namentlich erwähnen kann.

Mein besonderer Dank gilt Allen, die in den Mittags- und Kaffeepausen und während der „Weinproben“ und anderen Unternehmungen innerhalb und außerhalb des Instituts dafür gesorgt haben, dass die Zeit in Dortmund in schöner Erinnerung bleibt. Besonders erwähnen möchte ich an dieser Stelle Anja Richter, Tobias Zimmermann, Kathrin Wittstein, Melanie Schwalfenberg, Peter Schröder, Gunther Zimmermann, Rebecca Meiß und Bernhard Ellinger. Für das zügige Korrigieren der Arbeit danke ich Hanna Bruss, Tobias Zimmermann, Dr. Andrey Antonchick, Peter Schröder, Dr. Slava Ziegler und Stefan Benson.

Dem Fonds der Chemischen Industrie danke ich für finanzielle Unterstützung im Rahmen eines Kekulé-Stipendiums.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Familie für die uneingeschränkte Unterstützung während der Promotion und des Studiums bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gilt natürlich auch Stefan, der immer für mich da war und mich stets unterstützt hat.

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Dortmund, den 6. September 2011

Hannah Schuster

Persönliches

Geburtsdatum: 25.06.1983 in Hannover

Nationalität: deutsch

Schul- und Hochschulbildung

02.2008 – dato

Doktorarbeit

Studien zur Totalsynthese von Prieurianin und Synthese des B-*seco* Limonoid-Grundgerüsts/ BIOS von Spirotryprostatin A Analoga

Max – Planck – Institut für molekulare Physiologie, Dortmund

Arbeitskreis: Prof. Dr. H. Waldmann

05.2007 – 11.2007

Diplomarbeit

Semisynthetische Derivatisierungen an Tonantzitlolon

Leibniz – Universität Hannover

Arbeitskreis: Prof. Dr. A. Kirschning

09.2005 – 03.2006

Forschungspraktikum

Synthese von Fragmenten der ABCD Einheit der Spongistatine 1-9

University of Cambridge, UK

Arbeitskreis: Prof. Dr. S. V. Ley

10.2002 – 11.2007

Chemie-Studium (Dipl.-Chem.)

Leibniz – Universität Hannover

08.1995 – 06.2002

Gymnasium Mellendorf (Abitur)

Stipendien

08.2008 – 07.2010

Kekulé – Stipendium vom Verband der Chemischen Industrie (VCI)

09.2005 – 03.2006

ERASMUS – Stipendium der Europäischen Union für das Forschungspraktikum an der University of Cambridge